

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 10

Número 3

ABRIL

2003

## REVISIÓN

- 149 **Intoxicación acuosa autoinducida fatal entre  
pacientes hospitalizados esquizofrénicos**  
*G. Loas, et al*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 156 **Asociación entre el tratamiento de flupentixol  
y la emergencia de síntomas maníacos**  
*D. Becker, et al*
- 162 **Acontecimientos vitales y cambios en el curso  
de la depresión en adultos jóvenes**  
*R. H. Friis, et al*
- 177 **El curso natural de los trastornos y síndromes  
somatomorfos del DSM-IV entre los  
adolescentes y los adultos jóvenes: un estudio  
comunitario prospectivo longitudinal**  
*R. Lieb, et al*
- 192 **Desarrollo temprano y genes inestables en la  
esquizofrenia: resultados preliminares**  
*A. Ayton, et al*
- ## NOTICIAS DE LA AEP
- 201 **"Nueva Epidemiología Psiquiátrica".  
Undécimo Simposio de la Sección de la AEP  
sobre Epidemiología y Psiquiatría Social**

saned  
SANIDAD EDICIONES

Ahora puede ver

**la diferencia con**

**ZELDOX<sup>®</sup>**

(ziprasidona HCl)



**El primer  
antipsicótico atípico con  
presentación I.M. y oral**



**pfizer**

LA VIDA POR DELANTE

Avda. Europa, 20 B.  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** ZELDOX 20 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial contiene 20 mg de ziprasidona (como mesilato). Tras la reconstitución, 1 ml de solución inyectable contiene 20 mg de ziprasidona (como mesilato). Lista de excipientes, en 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para solución inyectable. Polvo de color blanco a blanquecino. Disolvente límpido e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ziprasidona polvo y disolvente para solución inyectable está indicada para el control rápido de la agitación en pacientes con esquizofrenia, cuando el

tratamiento por vía oral no es apropiado, durante un máximo de 3 días consecutivos. Tan pronto como se considere adecuado desde el punto de vista clínico, debe interrumpirse el tratamiento con ziprasidona polvo y disolvente para solución inyectable y comenzarse a utilizar ziprasidona por vía oral. El médico debe tener en cuenta que ziprasidona podría prolongar el intervalo QT (ver 4.3 y 4.4). **4.2 Posología y Forma de Administración:** Inyección intramuscular. El tratamiento con la formulación intramuscular únicamente debería usarse en pacientes en los que el tratamiento con una formulación oral se considere inadecuado. **Adultos.** La dosis recomendada es de 10 mg, administrada a demanda hasta una dosis máxima de 40 mg al día. Se pueden administrar dosis de 10 mg cada 2 horas. Algunos pacientes pueden requerir una dosis inicial de 20 mg a la cual le puede seguir una nueva dosis de 10 mg transcurridas 4 horas. Después pueden administrarse dosis de 10 mg cada 2 horas hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. No se ha estudiado la administración intramuscular de ziprasidona durante más de 3 días consecutivos. Si está indicado el tratamiento a largo plazo, debería reemplazarse tan pronto como sea posible la administración intramuscular de ziprasidona por las cápsulas de administración oral de hidrocloruro de ziprasidona a dosis de hasta 80 mg dos veces al día. **Ancianos.** La experiencia clínica con el tratamiento intramuscular en pacientes ancianos (>65 años) es escasa. No se recomienda la administración intramuscular en este tipo de pacientes (ver 4.4). **Uso en Insuficiencia renal.** La inyección intramuscular de ziprasidona debería administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal. **Uso en Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática se debería considerar la utilización de dosis más bajas (ver 4.4). En la sección 6.6 se incluyen las instrucciones de reconstitución. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a alguno de los excipientes. Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada. Arritmias tratadas con antiarrítmicos de clase IA y III. Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, espafloxacin, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol o cisaprida. (ver 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Intervalo QT:** Ziprasidona produce una prolongación, dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado del intervalo QT (ver 4.8). Por tanto, ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debería considerarse hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, debería considerarse la posibilidad de que esté ocurriendo una arritmia cardíaca maligna y debería hacerse una evaluación cardíaca incluyendo un electrocardiograma. Si el intervalo QTc es > 500 milisegundos, se recomienda la interrupción del tratamiento (ver 4.3). **Niños y Adolescentes:** No se han evaluado la seguridad y eficacia de ziprasidona inyectable intramuscular en niños y adolescentes. **Ancianos (> 65 años):** En ensayos clínicos, no se han incluido ancianos en número suficiente. Por esta razón, no hay recomendaciones en cuanto a la dosis que podría ser administrada y no se recomienda el tratamiento intramuscular en estos pacientes. **Síndrome neuroleptico maligno (SNM):** En ensayos clínicos previos a la comercialización, no se han comunicado casos de SNM en pacientes que recibieron ziprasidona por vía intramuscular. Puesto que el SNM, un complejo raro pero potencialmente mortal, se ha notificado en asociación con otros fármacos antipsicóticos, no se puede excluir el posible riesgo de que ocurra este acontecimiento adverso durante el uso de ziprasidona. El tratamiento del SNM debería incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. **Enfermedad cardiovascular:** En ensayos clínicos, no se han incluido pacientes con enfermedad cardiovascular en número suficiente. Por esta razón, no se ha establecido la seguridad del uso del producto por vía intramuscular (ver 4.3). **Tensión arterial:** La aparición de mareo, taquicardia e hipotensión postural no es infrecuente después de la administración de ziprasidona por vía intramuscular. Se han notificado también casos aislados de hipertensión. Se debería tener precaución, especialmente en pacientes ambulatorios. **Convulsiones:** Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de convulsiones. **Insuficiencia hepática:** No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que ziprasidona debería utilizarse con precaución en este grupo (ver Secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros fármacos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos fármacos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, espafloxacin, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol o cisaprida. (ver 4.3). **Medicamentos para SNC/alcohol:** Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros fármacos de acción central y alcohol. **Efecto de ziprasidona sobre otros fármacos:** Todos los estudios de interacción se han realizado con ziprasidona administrada por vía oral. Un estudio *in vivo* con dextrometorfano no mostró una inhibición marcada de la CYP2D6 a concentraciones plasmáticas un 50% inferiores a las obtenidas tras la administración de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos *in vitro*, indicaron que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte la farmacocinética de fármacos metabolizados por estas isoformas del citocromo P450 en un grado relevante desde el punto de vista clínico. Anticonceptivos orales - la administración de ziprasidona no provocó cambios significativos de la farmacocinética de los componentes estrogénicos (etiln estradiol, un sustrato CYP3A4) o progesterona. Lítio - la administración junto con ziprasidona no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del litio. **Efectos de otros fármacos sobre ziprasidona:** El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día) dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de <40%. Las concentraciones en suero de S-metil-dihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la T<sub>max</sub> esperada de ziprasidona, se incrementaron en un 55% y en un 8%, respectivamente. No se observó prolongación adicional del intervalo QTc. No es probable que los cambios en la farmacocinética debidos a la administración junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis. El tratamiento con carbamazepina a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días, dio lugar a una disminución de, aproximadamente, un 35% en la exposición a ziprasidona. Antiácidos - dosis múltiples de antiácidos que contienen aluminio y magnesio o de cimetidina, no tuvieron un efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética de ziprasidona tras la ingestión de alimentos. **4.6 Embarazo y lactancia:** Los estudios de toxicidad en la reproducción han demostrado la aparición de efectos adversos sobre el proceso de reproducción a dosis asociadas con toxicidad materna y/o sedación. No hubo indicios de teratogenicidad. **Embarazo:** No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben, por tanto, utilizar un método anticonceptivo adecuado. Puesto que la experiencia en humanos es escasa, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen a los riesgos potenciales para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si ziprasidona se excreta por la leche materna. Las pacientes no deben amamantar a un niño si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Ziprasidona puede causar somnolencia y puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir adecuadamente a los pacientes que vayan a conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas: Ziprasidona intramuscular.** La siguiente tabla contiene los acontecimientos adversos con posible, probable o desconocida relación con ziprasidona en estudios de fase 2/3, a dosis flexibles. Las reacciones más comunes fueron dolor en el lugar de inyección, náuseas, somnolencia y mareo. Algunos de los síntomas notificados como acontecimientos adversos pueden estar relacionados como síntomas de enfermedad subyacente. Las reacciones adversas de tipo cardiovascular más

frecuentemente comunicadas en los ensayos clínicos de dosis fijas con ziprasidona intramuscular fueron: mareo (10 mg - 11%, 20 mg - 12%), taquicardia (10 mg - 4%, 20 mg - 4%) e hipotensión postural (10 mg - 2%, 20 mg - 5%). En ensayos clínicos previos a la comercialización, a dosis fijas, realizados con la forma intramuscular de ziprasidona, se observó hipertensión en el 2,2% de los pacientes tratados con 10 mg y en el 2,8% en los tratados con 20 mg. **Ziprasidona cápsulas.** En los ensayos clínicos, se ha administrado Zeldox Cápsulas a más de 5.500 pacientes. La reacción adversa más común fue la somnolencia. La tabla siguiente incluye los acontecimientos adversos con una posible, probable o desconocida relación con ziprasidona, cuya incidencia es superior a la que tiene lugar con placebo en estudios a dosis fijas de corta duración (4-6 semanas). Algunos de los síntomas notificados como acontecimientos adversos pueden ser síntomas asociados a la enfermedad subyacente. En los ensayos clínicos de corta y larga duración con ziprasidona, la incidencia de convulsiones e hipotensión fue poco común, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona da lugar a una prolongación de carácter leve a moderado dependiente de la dosis del intervalo QT. Se observó un incremento de 30 a 60 milisegundos en el 12,3 % (976/7941) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con ziprasidona y en el 7,5% (73/975) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con placebo. Se observó una prolongación de >60 milisegundos en el 1,6% (128/7941) y en el 1,2% (12/975) de los trazados en pacientes tratados con ziprasidona y placebo, respectivamente. La incidencia de intervalo QTc superior a 500 milisegundos fue de 3 de un total de 3.266 (0,1%) en los pacientes tratados con ziprasidona y de 1 de un total de 538 (0,2%) en pacientes tratados con placebo. En el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en los ensayos clínicos, los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona fueron en ocasiones elevados, si bien, en la mayoría de los pacientes, regresaron a los intervalos normales sin necesidad de interrupción del tratamiento. Además, las manifestaciones clínicas potenciales (p.ej.: ginecomastia y crecimiento del pecho) fueron infrecuentes. **4.9 Sobre dosis:** La experiencia con sobre dosis de ziprasidona es escasa. Con la mayor cantidad confirmada, 3.240 mg, administrada por vía oral, los únicos síntomas comunicados fueron sedación leve, alteración del habla e hipertensión transitoria (200/95 mmHg). No ocurrió prolongación significativa del intervalo QTc. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobre dosis puede crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. Debe comenzarse inmediatamente una monitorización cardiovascular que incluya monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. No existe antídoto específico para ziprasidona. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Polvo: Sulfobutiléter beta-ciclodextrina de sodio. Disolvente: Agua para Preparaciones Inyectables. **5.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o disolventes a excepción del Agua para Preparaciones Inyectables que se menciona en la Sección 5.6. **5.3 Período de validez:** 3 años. Se ha demostrado que, durante su uso, el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 24 horas hasta a 25 °C y durante 7 días entre 2 y 8 °C. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debería ser administrado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su uso son responsabilidad de la persona que lo utilice, no debiéndose superar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la reconstitución tenga lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original. No congelar. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Viales de vidrio tipo 1 conteniendo polvo (mesilato de ziprasidona). Los viales están cerrados con tapones liofílicos de goma de butilo y provistos de cápsulas de aluminio tipo flip-off. Ampollas de vidrio tipo 1 conteniendo disolvente (Agua para Preparaciones Inyectables). Tamaño del envase: 1 vial y una ampolla por caja. **5.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** El contenido del vial debe ser reconstituido añadiendo 1.2 ml del Agua para Preparaciones Inyectables suministrada, lo cual permite obtener una concentración de 20 mg de ziprasidona por ml, agitando hasta su completa disolución. Únicamente pueden utilizarse disoluciones límpidas, libres de partículas visibles. Sólo se puede extraer una dosis (0,5 ml correspondientes a 10 mg de ziprasidona ó 1 ml correspondiente a 20 mg de ziprasidona) de cada vial y lo que quede debe tirarse. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa, 20 B, Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas Madrid. **7. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zeldox 20 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable: 64.855. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** Junio/02. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio/02. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO:** Zeldox 20 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable (1 vial + 1 ampolla), Código Nacional 770487; P.V.L.: 15 €. P.V.P.: 23,01 €. P.V.P.-IVA: 19,36 €.

Organismo/sistema	Muy comunes (>1/10)	Comunes (>1/100, <1/10)	Poco comunes (>1/1000, <1/100)	Raros (>1/10000, <1/1000)
Organismo en general		Dolor en el lugar de inyección, Astenia, dolor de cabeza		Reacción en el lugar de inyección, síndrome gripal.
Cardiovascular		Hipertensión, hipotensión postural		Bradicardia, hipotensión, vasodilatación, taquicardia
Digestivo		Diarrea, náuseas		Anorexia, sequedad de boca, vómitos
Nervioso		Somnolencia, mareo, acatasia		Síndrome extrapiramidal, agitación, alasia, rigidez en rueda dentada, distonía, insomnio, trastorno de personalidad, psicosis, alteraciones del habla, vértigo
Respiratorio				Laringismo
Piel y anejo				Sudoración

Organismo/sistema	Muy comunes (>1/10)	Comunes (>1/100, <1/10)	Poco comunes (>1/1000, <1/100)	Raros (>1/10000, <1/1000)
Organismo en general		Astenia, dolor de cabeza		Reacción alérgica, fiebre
Cardiovascular			Hipotensión postural, taquicardia	Migraña
Digestivo		Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, aumento de la salivación, náuseas, vómitos	Flatulencia	Edema en la lengua
Hemático e linfático				Eosinofilia
Metabólico y nutricional			Sed	Incremento de la lactato deshidrogenasa
Musculo-esquelético			Alteraciones en las articulaciones, calambres en las piernas	Mialgia, miastenia
Nervioso	Somnolencia	Agitación, acatasia, mareo, distonía, síndrome extrapiramidal, hipertonía, temblor	Rigidez en rueda dentada, parestesia trastorno del habla, discinesia tardía	Sueños anormales, marcha anormal, acnesia, ataxia, alucinaciones, neuropatía, parálisis, vértigo
Respiratorio			Rinitis	
Organismo/sistema	Muy comunes (>1/10)	Comunes (>1/100, <1/10)	Poco comunes (>1/1000, <1/100)	Raros (>1/10000, <1/1000)
Piel y anejo			Erupción macropapular, erupción, urticaria	Piorrasis, alteraciones en la piel
Órganos de los sentidos		Visión anormal		Amiblopi, conjuntivitis, sequedad ocular
Urogenital				Disuria, ginecomastia, disfunción erectil, insuficiencia urinaria

**ZELDOX Oral**  
(ziprasidona HCl)

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** ZELDOX 20 mg cápsulas duras, ZELDOX 40 mg cápsulas duras, ZELDOX 60 mg cápsulas duras, ZELDOX 80 mg cápsulas duras. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene 20 mg, 40 mg, 60 mg o 80 mg de ziprasidona (como hidrocloreuro monohidratado). Lista de excipientes, en el 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura, 20 mg - cápsulas azulblanco del nº 4 marcadas "Pfizer" y ZDX 20. 40 mg - cápsulas azules del nº 4, marcadas "Pfizer" y ZDX 40. 60 mg - cápsulas blancas del nº 3, marcadas "Pfizer" y ZDX 60. 80 mg - cápsulas azulblanco del nº 2, marcadas "Pfizer" y ZDX 80. 4. **DATOS CLÍNICOS:** 4.1 **Indicaciones terapéuticas:** Ziprasidona está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. El médico debe tener en cuenta que ziprasidona podría prolongar el intervalo QT (ver 4.3 y 4.4). 4.2 **Posología y Forma de Administración:** Adultos. La dosis recomendada en el tratamiento agudo es de 40 mg dos veces al día administrada con alimentos. La dosis diaria puede ser ajustada posteriormente según la respuesta clínica del paciente hasta una dosis máxima de 80 mg dos veces al día. Si está indicado, la dosis máxima recomendada puede alcanzarse tan rápidamente como al tercer día de tratamiento. En el tratamiento de mantenimiento los pacientes deberían ser tratados con la dosis mínima eficaz; en muchos casos una dosis de 20 mg dos veces al día puede ser suficiente. Ancianos. Normalmente, no está indicada una dosis inicial más baja pero debe considerarse para pacientes de 65 o más años cuando existan factores clínicos que así lo requieran. **Uso en insuficiencia renal:** No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Uso en insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática debería considerarse la administración de dosis más bajas. (ver 4.4). 4.3 **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a ziprasidona o a alguno de los excipientes. Prolongación conocida del intervalo QT. Síndrome congénito de intervalo QT prolongado. Infarto agudo de miocardio reciente. Insuficiencia cardíaca descompensada. Arritmias tratadas con antiarrítmicos de clase IA y III. Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levomefloxacina, mesoridazina, tiordiazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolsolamter, mefloquina, seritindol o cisaprida. (ver 4.4 y 4.5). 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se debe realizar una historia médica incluyendo una evaluación de antecedentes familiares, así como un examen físico con el fin de identificar a los pacientes para los que no está recomendado el tratamiento con ziprasidona (ver 4.3). Intervalo QT: Ziprasidona produce una prolongación dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado, del intervalo QT (ver 4.8). Por tanto, ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. Alteraciones electrofisiológicas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deberían ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, debería considerarse hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. Si aparecen síntomas cardíacos como palpitaciones, vértigo, síncope o convulsiones, debería considerarse la posibilidad de que esté ocurriendo una arritmia cardíaca maligna y debería hacerse una evaluación cardíaca incluyendo un electrocardiograma. Si el intervalo QTc es > 500 milisegundos, se recomienda la interrupción del tratamiento (ver 4.3). Niños y Adolescentes: No se han evaluado la seguridad y eficacia de ziprasidona en niños y adolescentes. **Síndrome neuroleptico maligno (SNM):** En ensayos clínicos no se han comunicado casos de SNM en pacientes que recibieron ziprasidona. Puesto que el SNM, un complejo raro pero potencialmente mortal, se ha notificado en asociación con otros fármacos antipsicóticos, no se puede excluir el posible riesgo de que ocurra este acontecimiento adverso durante el uso de ziprasidona. El tratamiento del SNM debería incluir la inmediata interrupción del tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. **Discinesia tardía:** Al igual que con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que ziprasidona dé lugar a discinesia tardía y a otros síndromes extrapiramidales tardíos tras un tratamiento de larga duración. Si aparecen signos o síntomas de discinesia tardía, debería considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ziprasidona. **Convulsiones:** Se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de convulsiones. **Insuficiencia hepática:** No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que ziprasidona debería utilizarse con precaución en este grupo (ver 4.2). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros fármacos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos fármacos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levomefloxacina, mesoridazina, tiordiazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolsolamter, mefloquina, seritindol o cisaprida. (ver 4.3). **Medicamentos para SNC/alcohol:** Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros fármacos de acción central y alcohol. **Efecto de ziprasidona sobre otros fármacos:** Un estudio in vivo con dextrometorfano no mostró una inhibición marcada de la CYP2D6 a concentraciones plasmáticas un 50% inferiores a las obtenidas tras la administración de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos in vitro indican que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte la farmacocinética de fármacos metabolizados por estas isoenzimas del citocromo P450 en un grado relevante desde el punto de vista clínico. Anticoagulantes orales - la administración de ziprasidona no provocó cambios significativos de la farmacocinética de los componentes estrogénicos (etiln estradiol, un sustrato CYP3A4) o progesterona. Lítio - la administración conjunta con ziprasidona no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del litio. **Efectos de otros fármacos sobre ziprasidona:** El inhibidor de la CYP3A4, ketoconazol (400 mg/día) dio lugar a un incremento de las concentraciones en suero de ziprasidona de <40%. Las concentraciones en suero de S-metil-dihidroziprasidona y de ziprasidona sulfóxido, a la T<sub>max</sub> esperada de ziprasidona, se incrementaron en un 55% y en un 8%, respectivamente. No se observó prolongación adicional del intervalo QTc. No es probable que los cambios en la farmacocinética debidos a la administración conjunta con inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan importancia clínica, por lo que no se requiere un ajuste de dosis. El tratamiento con carbamazepina a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 21 días dio lugar a una disminución de, aproximadamente, un 35% en la exposición a ziprasidona. Anticídicos - dosis múltiples de anticídicos que contienen aluminio y magnesio o de cimetidina, no tuvieron un efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética de ziprasidona tras la ingestión de alimentos. 4.6 **Embarazo y lactancia:** Los estudios de toxicidad en la reproducción han demostrado la aparición de efectos adversos sobre el proceso de reproducción a dosis asociadas con toxicidad materna y/o sedación. No hubo indicios de teratogenicidad. **Embarazo:** No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se debería aconsejar a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con ziprasidona, la utilización de un método anticonceptivo adecuado. Puesto que la experiencia en humanos es escasa, no se recomienda la administración de ziprasidona durante el embarazo o a no ser que los beneficios esperados para la madre superen a los riesgos potenciales para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si ziprasidona se excreta por la leche materna. Las pacientes no deben amamantar a un niño si están tomando ziprasidona. Si el tratamiento es necesario, debe interrumpirse la lactancia. 4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Ziprasidona puede causar somnolencia y puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir adecuadamente a los pacientes que vayan a conducir o utilizar máquinas. 4.8 **Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos, se ha administrado Zeldox cápsulas a más de 5.500 pacientes. La reacción adversa más común fue la somnolencia. La tabla siguiente incluye los acontecimientos adversos con una posible, probable o desconocida relación con ziprasidona, cuya incidencia es superior a la que tiene lugar con placebo en estudios a dosis fijas de corta duración (4-8 semanas). Algunos de los síntomas notificados como acontecimientos adversos pueden ser síntomas asociados a la enfermedad subyacente. En los ensayos clínicos de corta y larga duración con ziprasidona, la incidencia de convulsiones e hipotensión fue poco común, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona da lugar a una prolongación de carácter leve a moderado dependiente de la dosis del intervalo QT. Se observó un incremento de 30 a 60 milisegundos en el 12,3 % (976/7941) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con ziprasidona y en el 7,5% (73/975) de los trazados electrocardiográficos en pacientes tratados con placebo. Se observó una prolongación de >60 milisegundos en el 1,6% (126/7941) y en el 1,2% (12/975) de los trazados en pacientes tratados con ziprasidona y placebo respectivamente. La incidencia de intervalo QTc superior a 500 milisegundos fue de 3 de un total de 3.266 (0,1%) en los pacientes tratados con ziprasidona y de 1 de un total de 538 (0,2%) en pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, en algunas ocasiones estaban elevados los niveles de prolactina en pacientes tratados con ziprasidona, pero en la mayoría de los pacientes, los valores volvieron a rangos normales sin interrumpir el tratamiento. Además, las posibles manifestaciones clínicas (p. ej.: ginecomastia y aumento del pecho) fueron raras. 4.9 **Sobredosis:** La experiencia con sobredosis de ziprasidona es escasa. Con la mayor cantidad confirmada, 3.240 mg, los únicos síntomas comunicados fueron sedación, alteración del habla e hipertensión transitoria (200/95 mmHg). No ocurrió prolongación significativa del intervalo QT. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello tras una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. Debe considerarse inmediatamente una monitorización cardiovascular que incluya monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. No existe antídoto específico para ziprasidona. 5. **DATOS FARMACÉUTICOS:** 5.1 **Lista de excipientes:** Contenido: Lactosa monohidratada, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: Gelatina, dióxido de titanio (E 171), Indigotina (E 132) (cantidad de 20, 40 y 80 mg). Tinta de impresión: Shellac, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, N-butil alcohol, propilenglicol, agua purificada, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro. 5.2 **Incompatibilidades:** No aplicable. 5.3 **Periodo de validez:** 4 años. 5.4 **Precauciones Especiales de Conservación:** No conservar a temperatura superior a 30 °C. 5.5 **Naturaleza y contenido del recipiente:** Blisters. Las cápsulas de ziprasidona se presentan en blister de PVC/PA con láminas base de aluminio en estuches que contienen 14, 20, 30, 50, 56, 60 o 100 cápsulas. Frascos. Las cápsulas de ziprasidona se presentan en frascos de HDPE conteniendo 100 cápsulas y un desecante con tapones de rosca de dos piezas a prueba de niños. Se puede utilizar como cierre un sellado inducido por calor, en cuyo caso no se incluye un desecante. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. 5.6 **Instrucciones de uso y manipulación:** Ninguna especial. 6. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas Madrid. 7. **NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Zeldox 20 mg cápsulas duras: 64.851; Zeldox 40 mg cápsulas duras: 64.852; Zeldox 60 mg cápsulas duras: 64.853; Zeldox 80 mg cápsulas duras: 64.854. 8. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** Junio/02. 9. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio/02. 10. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** Zeldox 20 mg cápsulas duras x 56, Código Nacional 769984; P.V.L.: 90 €. P.V.P.: 131,86 €. P.V.P.-IVA: 137,13 €. Zeldox 40 mg cápsulas duras x 14, Código Nacional 770420; P.V.L.: 27,51 €. P.V.P.: 42,21 €. P.V.P.-IVA: 43,90 €. Zeldox 40 mg cápsulas duras x 56, Código Nacional 770321; P.V.L.: 92,12 €. P.V.P.: 139,98 €. P.V.P.-IVA: 139,34 €. Zeldox 60 mg cápsulas duras x 56, Código Nacional 770446; P.V.L.: 112,6 €. P.V.P.: 153,86 €. P.V.P.-IVA: 160,01 €. Zeldox 80 mg cápsulas duras x 56, Código Nacional 770453; P.V.L.: 130,00 €. P.V.P.: 201,36 €. P.V.P.-IVA: 209,52 €. 11. **CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Aplicación reducida.

1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 100mg cápsulas EFG (no comercializado) GABAPENTINA COMBINO PHARM 300mg cápsulas EFG, GABAPENTINA COMBINO PHARM 400mg cápsulas EFG. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina. Lista de excipientes, en el 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula 300 mg: Cápsulas de gelatina dura de color rosa. Cápsulas 400 mg: Cápsulas de gelatina dura de color blanco. 4. **DATOS CLÍNICOS:** 4.1. **Indicaciones terapéuticas:** Epilepsia GABAPENTINA COMBINO PHARM es un antiepiléptico indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Puede utilizarse en niños a partir de 3 años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria, excluyendo los cuadros simples. En niños menores de 12 años, GABAPENTINA COMBINO PHARM debe administrarse combinado con otros antiepilépticos hasta que no se disponga de información adecuada a partir de ensayos clínicos controlados. Dolor Neuropático GABAPENTINA COMBINO PHARM está indicada en el tratamiento del dolor neuropático 4.2. **Posología y forma de administración:** GABAPENTINA COMBINO PHARM se administra vía oral. Los alimentos no modifican su absorción. No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia. Al interrumpirse el tratamiento con gabapentina y/o añadir al tratamiento una medicación antiepiléptica alternativa, esto debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana. **Epilepsia Adultos:** En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg tres veces al día. La dosis inicial es de 900 mg al día, que puede alcanzarse administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1 utilizando una de las siguientes aproximaciones:

DOSIS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
900 mg	300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día
1200 mg	400 mg una vez al día	400 mg dos veces al día	400 mg tres veces al día

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividido en tres dosis equitativas. Dosis de mantenimiento: 900mg = 300mg tres veces al día, 1200mg = 400mg tres veces al día, 1800mg = 2x 300mg tres veces al día, 2400mg = 2x 400mg tres veces al día, 3600mg = 3x 400mg tres veces al día. El intervalo máximo de tiempo entre dosis en la pauta de tres veces al día no debe superar las 12 horas. La dosis inicial usual de gabapentina para los pacientes recién diagnosticados es de 900 mg/día. Niños de 3-12 años: La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día el Día 1, 20 mg/kg/día el Día 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día. No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años. Dolor Neuropático La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándose en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día). La eficacia de gabapentina ha sido demostrada en varios estudios clínicos con una duración máxima de 7 a 8 semanas. Pacientes con la función renal alterada: Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal

Función renal	Rango* de la dosis diaria total (mg/día)
>= 80	900 - 3600 mg
50 - 79	600 - 1800 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150* - 600 mg
< 15	150* - 300 mg

a La dosis diaria total debe administrarse dividida en tres veces al día. b Deben administrarse 300 mg en 4 días alternos. Pacientes en hemodiálisis: Se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg para los pacientes sometidos a hemodiálisis que no hayan sido nunca tratados con gabapentina seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis. Contraindicaciones GABAPENTINA COMBINO PHARM está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a gabapentina o alguno de sus excipientes. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Aunque no existe evidencia de posibles crisis de rebote con gabapentina, una retirada brusca de los fármacos anticonvulsivos en pacientes epilépticos puede precipitar un status epilepticus. Cuando sea preciso una reducción de la dosis, retirada del tratamiento, o sustitución de la medicación anticonvulsiva, debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana. Gabapentina, en general, no se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias. 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha observado interacción entre gabapentina y fenitoina, ácido valproico, carbamazepina, o fenobarbital. La farmacocinética de gabapentina en estado de equilibrio es similar en sujetos sanos a la observada en pacientes con epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos. La coadministración de gabapentina con anticonvulsivos orales que contengan noretindrona y/o etiln estradiol no influye en la farmacocinética en estado de equilibrio de ambos componentes. La coadministración de gabapentina con anticídicos reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina dos horas después de la administración de anticídicos. La excreción renal de gabapentina no se altera con la administración de probenecid. Por otro lado se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, la cual no es de relevancia clínica. Se recomienda para determinar las proteínas en orina el método más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico. Esto se debe a falsos positivos observados con el test de triac reactivas de Ames N-Multitest SG® cuando se añadió gabapentina a otros anticonvulsivos. 4.6. **Embarazo y lactancia:** No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Los estudios de reproducción en ratón, ratas y conejo con dosis, respectivamente, de hasta 50, 30 y 25 veces la dosis humana no revelaron aumentos en la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles. No obstante, no existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Al no ser siempre los estudios de reproducción en animales predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco solo se utilizará durante el embarazo en los casos que el potencial beneficio para el paciente justifique el riesgo potencial para el feto. Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, durante la lactancia se deberá administrar con precaución. Gabapentina solo se utilizará durante la lactancia, si los beneficios para la madre superan claramente los potenciales riesgos para el bebé. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Como todos los anticonvulsivos, gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas por otra parte leves o moderadas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria. 4.8. **Reacciones adversas:** Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en las que fue bien tolerada. De estos, 543 pacientes participaron en ensayos clínicos controlados. Debido a que gabapentina se administró frecuentemente en combinación con otros fármacos antiepilépticos, no fue posible determinar qué fármaco(s), en su caso, se asoció con acontecimientos adversos. Incidencia en los ensayos clínicos controlados La tabla siguiente relaciona los signos y síntomas que se observaron durante el tratamiento y que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes con crisis parciales en el transcurso de los ensayos controlados realizados que comparaban gabapentina con placebo. En estos estudios, se añadió gabapentina o placebo a la terapia antiepiléptica seguida por los pacientes. Los acontecimientos adversos fueron considerados generalmente como de leves a moderados. TABLA 2. Resumen de los signos y síntomas observados en un porcentaje > 1% de los pacientes tratados con gabapentina como terapia combinada en los estudios controlados con placebo (número (%) de pacientes).

Acontecimiento adverso* (AA)	Gabapentina* N = 543
Somnolencia	105 (19,3)
Vértigo	93 (17,1)
Ataxia	68 (12,5)
Fatiga	60 (11,0)
Nistagmus	45 (8,3)
Dolor de cabeza	44 (8,1)
Tembor	37 (6,8)
Nauseas y/o vómitos	33 (6,1)
Dispepsia	32 (5,9)
Ampliación	23 (4,2)
Rinitis	22 (4,1)
Aumento de peso	16 (2,9)
Faringitis	15 (2,8)
Diarrea	13 (2,4)
Nerviosismo	13 (2,4)
Dispepsia	12 (2,2)
Anorexia	12 (2,2)
Mialgia	11 (2,0)
Tos	10 (1,8)
Dolor abdominal	10 (1,8)
Depresión	10 (1,8)
Pensamientos anormales	9 (1,7)
Sequedad de boca o garganta	9 (1,7)
Edema periférico	9 (1,7)
Confusión	9 (1,7)
Entumecimiento	8 (1,5)
Impotencia	8 (1,5)
Anormalidades dentales	8 (1,5)
Eritema	8 (1,5)
Diarrea	7 (1,3)
Infección vírica	7 (1,3)
Fiebre	7 (1,3)
Punzadas	7 (1,3)
Abrasión	7 (1,3)
Puritis	7 (1,3)
Aumento del apetito	6 (1,1)
Disminución del rto. leucocitario	6 (1,1)
Insomnio	6 (1,1)
Acné	6 (1,1)
Fractura	6 (1,1)
Vasodilatación	6 (1,1)
Leucopenia	6 (1,1)
Coordinación anormal	6 (1,1)
Labilidad emocional	6 (1,1)

a) Término preferencial de CO2R b) Más tarde farmacológica en c) Visión borrosa

Los acontecimientos adversos más comúnmente observados con el uso en combinación con otros antiepilépticos en niños de 3-12 años, y que igual frecuencia en los pacientes tratados con placebo, fueron i fiebre, nauseas y/o vómitos y somnolencia.

TABLA 3. Incidencia de acontecimientos adversos que aparecen en niños de 3 a 12 años en estudios controlados en combina antiepilépticos (acontecimientos en al menos un 2% de los pacientes gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el g

Sistema corporal / Evento adverso	Gabapentina* N = 119
Organismo en general	
Infección vírica	10,9
Fiebre	10,1
Aumento de peso	3,4
Fatiga	0,8
Digestivo	
Nauseas y/o vómitos	8,4
Sistema nervioso	
Somnolencia	8,4
Hedilidad	7,6
Labilidad emocional	4,2
Vértigo	2,5
Hiperquinesia	2,5
Sistema respiratorio	
Bronquitis	3,4
Infección respiratoria	2,5

\* Más el tratamiento farmacológico de base

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero c igual o superior en el grupo placebo incluyeron: faringitis, infección del t superior, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y t acontecimientos adversos en todos los ensayos clínicos A continuación los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y q en la sección anterior. Organismo en general: astenia, malestar, edem cardiovascular; hipertensión Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, Síntomas hematólogicos y linfáticos: púrpura descritos más frecue cardenales, resacas de traumatismos físicos. Sistema musculoesqueleto Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, aumento/disminución o ausi parestesia, ansiedad y hostilidad Aparato respiratorio: neumonía Sínt infección del tracto urinario Síntomas especiales: visión anormales frecuentemente como trastornos visuales. Cincuenta y nueve pacien 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos o estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en pue las. La dosis debe ajustarse en pacientes con la función renal a Posología y forma de administración). Los acontecimientos adve en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados e terapia combinada son: Sistema digestivo: moniliasis oral Sínt desaparición del aura Sistema respiratorio: pseudo-difteria. Acontec observados en los ensayos clínicos en monoterapia. El perfil de a adversos en los estudios controlados en monoterapia, fue similar al que se utilizó en combinación Datos de farmacovigilancia Se h muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido n causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente, se c experiencia tras la comercialización de gabapentina se han com, raras ocasiones casos de pancreatitis, entema multiforme, síndrome Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabét de las pruebas de función hepática. Abandono del tratamiento por a adversos Aproximadamente un 7% de los 2074 adultos y adolesce los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espasmodica, o migrañe gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización ab ensayos debido a un acontecimiento adverso. Los acontecim frecuentemente se asociaron con el abandono del estudio en somnolencia (1,2%), ataxia (1,0%), fatiga (0,6%), nauseas y/o v en niños somnolencia (1,0%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0) los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los c considerado como primario. 4.9. **Sobredosis:** Con sobredosis de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner d la sintomatología de la sobredosis incluye vértigo, visión doble, hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducción absorción a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de, y por tanto, minimizar la toxicidad de los sobredosis. Aunque gab eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia ante normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo re indicada la hemodiálisis. 6. **DATOS FARMACÉUTICOS:** 6.1. **Lista de excipientes:** Contenido: Lactosa monohidratada, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio y lau 6.2 **Incompatibilidades:** Ninguna. 6.3. **Periodo de validez:** Dos años. 6.4 **Especiales de conservación:** No conservar a temperatura superi Naturaleza y contenido del recipiente Blisters de PVC/PPVC transp de aluminio. GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg cápsulas: conteniendo 90 cápsulas. Emese clínico de 500 cápsulas. GABAPEN PHARM 400 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 90 cáps de clínico de 500 cápsulas. 6.6 **Instrucciones de uso/manipulación:** Ning. DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMBINO PHAR Gelabart, 6-B. 08970 Sant Joan Despi. BARCELONA. PRESENTAC Gabapentina Combinado Pharm 300 mg 90 cápsulas EFG P.V.L 28,1 P.V.P IVA 48,35€. Gabapentina Combinado Pharm 300 mg 500 cá 140,80€ P.V.L 164,68€. P.V.P IVA 171,72€. Gabapentina Combinado 90 cápsulas EFG P.V.L 34,61€. P.V.P IVA 57,14€. P.V.P IVA 59,43€. Gabapent Pharm 400 mg 500 cápsulas EFG P.V.L 173,06€. P.V.P IVA 202,41€. P.V.P IVA 202,41€. 6.7 **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA I 06/05/02, 03/05/02. 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

# EUROPEAN PSYCHIATRY

**Indexada en:** BIOSIS/Biological Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine and Social and Behavioural Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, PASCAL/INIST-CNRS, Psychological Abstracts, Psyc INFO, Psyc LIT, Research Alert, SciSearch.

**Editors-in-chief:** P Boyer, Y. Lecrubier (Paris).

**Secretariat:** Hôpital de la Salpêtrière, INSERM U 302, Pavillon Clérambault, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Tel: (33) 01 42 16 16 56. Fax: (33) 01 45 85 28 00

**Editors:** JD Guelfi (Paris/Villejuif), R. Murray (London), M. Maj (Naples), CB Pull (Luxembourg), M. Ackenheil (Munich), P Bech (Copenhagen),

**Editors Emeritus:** C. Ballús (Barcelona), H. Heimann (Tübingen).

**Consejeros estadísticos:** A. Heyting (Damarken), N. Takei (Hamamatsu), B. Fallisord (Paris).

## Consejo Editorial

Arango, Celso, *Madrid, Spain*  
Bellivier, Franck, *Créteil, France*  
Bertschy, Gilles, *Geneva, Switzerland*  
Biver, Françoise, *Brussels, Belgium*  
Bolton, Patrick, *Cambridge, UK*  
Cloos J.M., *Luxembourg, Luxembourg*  
Craddock, Nick, *Birmingham, UK*  
Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*  
D'Amato, Thierry, *Lyon, France*  
Deuschle, Michael, *Mannheim, Germany*  
Dollfus, Sonia, *Caen, France*  
Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*  
Falkai, Peter, *Bonn, Germany*  
Frangou, Sophia, *London, UK*  
Franke, Petra, *Bonn, Germany*  
Galderisi, Silvana, *Napoli, Italy*  
Gillberg, Christopher, *Göteborg, Sweden*  
Gonzales-Pinto, Ana, *Vitoria, Spain*  
Gorwood, Philip, *Colombes, France*  
Gustavsson, Petter, *Stockholm, Sweden*  
Heilig, Markus, *Huddinge, Sweden*

Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*  
Heun, Reinhard, *Bonn, Germany*  
Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove, Czech Republic*  
Huron, Caroline, *Paris, France*  
Krebs, Marie-Odile, *Paris, France*  
Kugener, Thomas, *Innsbruck, Austria*  
Licht, Rasmus Wentzer, *Risskov, Denmark*  
Lieb, Roselind, *Munich, Germany*  
Mallet, Luc, *Paris, France*  
Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*  
McGuire, Philip, *London, UK*  
Mico, Juan Antonio, *Cádiz, Spain*  
Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*  
Monteleone, Palmiero, *Napoli, Italy*  
Motlova, Lucie, *Prague, Czech Republic*  
Nyberg, Svante, *Stockholm, Sweden*  
O'Callaghan, Eadbhard, *Dublin, Ireland*  
O'Keane, Veronica, *Dublin, Ireland*  
Papezova, Hana, *Prague, Czech Republic*

Pélissolo, Antoine, *Paris, France*  
Percudani, Mauro, *Milan, Italy*  
Perreti, Charles Siegfried, *Reims, France*  
Pilowsky, Lyn, *London, UK*  
Pitchot, William, *Bertrix, Belgium*  
Prince, Martin, *London, UK*  
Runeson, Bo, *Stockholm, Sweden*  
Sahakian, Barbara, *Cambridge, UK*  
Schmidt, Ulrike, *London, UK*  
Schütz, Christian, *Munich, Germany*  
Schwarz, Marcus, *Munich, Germany*  
Souery, Daniel, *Brussels, Belgium*  
Suvisaari, Jaana, *Helsinki, Finland*  
Van Os, Jim, *Maastricht, The Netherlands*  
Verdoux, Hélène, *Bordeaux, France*  
Waintraub, L., *Paris, France*  
Yazgan, Yanki, *Istanbul, Turkey*

## Association of European Psychiatrists

**President:** G. Sedvall (Stockholm); **Past President:** N. Sartorius (Geneva); **President Elect:** C.B. Pull (Luxembourg); **Secretary General:** M. Maj (Naples); **Treasurer:** K. Mann (Mainz); **Counsellors:** H Häfner (Mannheim), P. Boyer (Paris); **Section:** L Singer (Strasbourg).

European Psychiatry, edición original, es publicada por Editions Scientifiques Elsevier, 23 rue Linois, 75724 París, cedex 15, Francia.

## Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

Sanidad y Ediciones (SANED, S.L.). C/ Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: (91) 749 95 06. saned@medynet.com

Ramon Turró, 91. 08005 BARCELONA. Telf.: (93) 320 93 30. sanedb@medynet.com

Suscripciones: SANED, S.L. Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: 91 749 95 00

España: Ordinario: 68€. Institución: 84€

Extranjero: Comunidad Europea: 104€. Resto de países: 130€.

Publicación Bimensual (8 números al año).

Composición: Artecomp, S.L. Albarracín, 50-1.º. Madrid. Imprime: D.G.B. Resina, 13-15. Madrid.

Soporte válido M. Sanidad: SV 93040 R. ISSN: 1134-0665. Depósito Legal: M-5991-1994.

Copyright de los textos originales 2003. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Difusión controlada por 

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

## Sumario

Vol. 10 - Núm. 3 - Abril 2003

### REVISIÓN

#### **Intoxicación acuosa autoinducida fatal entre pacientes hospitalizados esquizofrénicos**

*G. Loas, E. Mercier-Guidez* ..... 149

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### **Asociación entre el tratamiento de flupentixol y la emergencia de síntomas maníacos**

*D. Becker, Y. Grinberg, A. Weizman, R. Mester* ..... 156

#### **Acontecimientos vitales y cambios en el curso de la depresión en adultos jóvenes**

*R. H. Friis, H. U. Wittchen, H. Pfister, R. Lieb* ..... 162

#### **El curso natural de los trastornos y síndromes somatomorfos del DSM-IV entre los adolescentes y los adultos jóvenes: un estudio comunitario prospectivo longitudinal**

*R. Lieb, P. Zimmermann, R. H. Friis, M. Höfler, S. Tholen, H. U. Wittchen* ..... 177

#### **Desarrollo temprano y genes inestables en la esquizofrenia: resultados preliminares**

*A. Ayton, A. G. Morris, P. J. Tyson, D. Hunt, A. M. Mortimer, D. Cottrell* ..... 192

### NOTICIAS DE LA AEP

#### **"Nueva Epidemiología Psiquiátrica". Undécimo Simposio de la Sección de la AEP sobre Epidemiología y Psiquiatría Social**

..... 201

EN NEUROPATÍAS, SEGURIDAD ES VIVIR SIN RIESGO.

GABAPENTINA COMBINO PHARM EFG

## La 1ª Gabapentina EFG del mercado

- ◆ Dolor neuropático
- ◆ Epilepsia



Presentación

PVP IVA €

300 mg, 90 cápsulas

48,35

\* PVL

400 mg, 90 cápsulas

50,13



[www.combino-pharm.es](http://www.combino-pharm.es)

CONÓZCANOS

COMBINO  PHARM  
Calidad por Principio

**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** EXELON 1,5 mg cápsulas duras, EXELON 3 mg cápsulas duras, EXELON 4,5 mg cápsulas duras, EXELON 6 mg cápsulas duras, EXELON 2 mg/ml Solución Oral. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** EXELON 1,5 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina. EXELON 3 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina. EXELON 4,5 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina. EXELON 6 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina. EXELON 2 mg/ml Solución Oral: Cada ml contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina base. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas duras, Solución oral. **DATOS CLÍNICOS:**

**Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. **Posología y forma de administración:** Administración: El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas deben tragarse enteras. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales. **Dosis inicial:** 1,5 mg dos veces al día. **Determinación de la dosis:** La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerabilidad de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente. Si se observan reacciones adversas (p.ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito) o disminución de peso durante el tratamiento, éstos pueden ser manejados omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada. **Dosis de mantenimiento:** La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día. La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 6 mg dos veces al día. Debe considerarse la interrupción cuando no exista evidencia de efecto terapéutico. No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses. **Reinicio del tratamiento:** Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente. **Insuficiencia renal y hepática:** Debido a un aumento en la exposición al fármaco en el caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática ligera a moderada, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes. **Niños:** No está recomendado el uso de rivastigmina en niños. **Contraindicaciones:** El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación. **Insuficiencia hepática grave,** ya que no ha sido estudiado en este grupo de población. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. El tratamiento deberá siempre iniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día e ir ajustando a la dosis de mantenimiento del paciente. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos) (ver "Posología y forma de administración"). **Determinación de la dosis:** se han observado efectos adversos (ej. hipertensión, alucinaciones) poco tiempo después de aumentar la dosis. Estos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con Exelon (ver 4.8. Reacciones Adversas). Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente. Tal como ocurre con otros colinomiméticos, se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinuauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver "Reacciones adversas"). Tal como ocurre con otros fármacos colinérgicos, rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástricas o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades. Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar. Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades. Uno de los excipientes presentes en Exelon solución oral es el benzoato sódico. El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas. No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos colinomiméticos y puede interferir con la actividad de medicaciones anticolinérgicas. No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina. Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros fármacos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otros fármacos mediado por la butirilcolinesterasa. **Embarazo y lactancia:** Embarazo: No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionetal en ratas y conejos, excepto a dosis relacionadas con la toxicidad materna. En estudios peri/postnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. No se ha establecido la seguridad de rivastigmina en el embarazo en humanos y deberá administrarse a mujeres gestantes sólo cuando el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto. **Lactancia:** En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con Alzheimer para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas del fármaco más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38 %) y vómitos (23 %), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso. Las reacciones adversas del fármaco que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido tanto de los ensayos clínicos con Exelon como desde la introducción de Exelon en el mercado.

Tabla 1\*

Infeciones e infestaciones	Infección urinaria
Muy rara	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Habitual	Agitación - Confusión
No habitual	Insomnio - Depresión
Muy rara	Alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy habitual	Mareos
Habitual	Dolor de cabeza - Somnolencia - Temblor
No habitual	Síncope
Rara	Crisis epilépticas
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy rara	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Rara	Angina de pecho
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy rara	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy habitual	Náuseas -Vómitos - Diarrea - Pérdida de apetito
Habitual	Dolor abdominal y dispepsia
Rara	Úlcera gástrica y duodenal
Muy rara	Hemorragia gastrointestinal - Pancreatitis
<b>Trastornos de piel y de tejidos subcutáneos</b>	
Habitual	Aumento de la sudoración
Rara	Rash
<b>Trastornos generales</b>	
Habitual	Fatiga y astenia - Malestar
No habitual	Caidas accidentales
<b>Investigaciones</b>	
Habitual	Pérdida de peso

\* Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, la más frecuente primero utilizando la siguiente convención: muy habituales (> 1/10); habituales (> 1/100, <1/10); no habituales (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluido notificaciones aisladas.

**Sobredosis:** Síntomas: La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunos de estos sobredosis incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa, se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca en un paciente que recibió una dosis de 12 mg de rivastigmina. El paciente recibió un lavado gástrico y se recuperó totalmente al cabo de 24 horas. **Tratamiento:** Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una actividad de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosisificación sintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos severos, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario. En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** **Grupo farmacoterapéutico:** Anticolinérgicos. Código ATC: N06D A03. Rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociados con la enfermedad de Alzheimer. Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor máximo. La inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR por rivastigmina en 14 pacientes tratados con rivastigmina con EA fue similar a la de la AChE. **Ensayos Clínicos:** La eficacia de Exelon se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante periodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (completa valoración global del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.). Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivoteales multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 1. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS. Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

pe. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente al cabo de 24 horas. **Tratamiento:** Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una actividad de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosisificación sintomática no se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos severos, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario. En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica. No se recomienda el uso de escopolamina como antídoto. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** **Grupo farmacoterapéutico:** Anticolinérgicos. Código ATC: N06D A03. Rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociados con la enfermedad de Alzheimer. Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La actividad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor máximo. La inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) dependía directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta ensayada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR por rivastigmina en 14 pacientes tratados con rivastigmina con EA fue similar a la de la AChE. **Ensayos Clínicos:** La eficacia de Exelon se ha establecido utilizando tres escalas de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares durante periodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (medida del rendimiento cognitivo), el CIBIC-Plus (completa valoración global del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientaciones en los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.). Los resultados de los respondedores clínicamente relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivoteales multicéntricos de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se incluyen en la tabla 1. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS. Además, en la tabla se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los resultados para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Medida de Respuesta	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

\* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

**Propiedades farmacocinéticas: Absorción:** Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción del fármaco con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. La biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (tmax en 90 minutos (cápsulas duras) ó 74 minutos (solución oral), disminuye la Cmax (en un 43% para la solución oral) y aumenta el AUC en aprox. un 30% (cápsulas duras) ó un 9% (solución oral). **Distribución:** Rivastigmina se une débilmente a proteínas plasmáticas (aprox. 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8-2,7 l/kg. **Metabolismo:** Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis mediada por la colinesterasa al metabolito decarboxilado. In vitro, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándose en la evidencia de estudios in vitro y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 están mínimamente implicadas en el metabolismo de rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina fue de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 2,7 mg. **Excreción:** No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con <sup>14</sup>C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produce acumulación de rivastigmina o del metabolito decarboxilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Personas de edad avanzada:** La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad. **Personas con insuficiencia hepática:** El valor de la Cmax de rivastigmina fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada comparado con sujetos sanos. **Personas con insuficiencia renal:** Los valores de Cmax y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparada con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de Cmax y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave. **Datos preclínicos sobre seguridad:** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, ratones y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en los órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humanos debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados. Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests in vitro e in vivo, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis 10 veces la exposición clínica máxima. El test de micronúcleo in vivo fue negativo. No se halló evidencia de carcinogenicidad en estudios en ratones y ratas con la dosis máxima tolerada, aunque la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos fue menor que la exposición en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día; sin embargo, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces. En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejos preñados no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Exelon cápsulas duras: Gelatina, Estearato de magnesio, Metilhidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidra, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E 172), Dióxido de titanio (E 171). **Exelon solución oral:** Benzoato sódico, Ácido cítrico, Citrato sódico, Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104), Agua purificada. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** Exelon cápsulas duras: 5 años, Exelon solución oral: 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Exelon cápsulas duras: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Exelon solución oral: No almacenar por encima de 30°C. No refrigerar ni congelar. Mantener en posición vertical. **Naturaleza y contenido del recipiente. Precio de venta al público:** Exelon cápsulas duras: Envase blíster con 14 cápsulas. PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento. Cada caja contiene 2, 4 u 8 blísters. Exelon solución oral: Frasco de vidrio ámbar Tipo III de 120 ml con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autoalineación. El envase contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico. Exelon 1,5 mg cápsulas duras: 28 cápsulas: PVP+IVA 49,90 €. 56 cápsulas: PVP+IVA 98,72 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 171,15 €. Exelon 3 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 103,59 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 177,48 €. Exelon 4,5 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 107,69 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 182,79 €. Exelon 6 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 112,94 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 189,61 €. Exelon 2 mg/ml solución oral: 120 ml: PVP+IVA 145,84 €. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Exelon cápsulas duras: No procede. **Exelon solución oral:** La cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja. **Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, REINO UNIDO. **Número(s) del registro comunitario de medicamentos:** Exelon cápsulas duras: EU/1/98/066/001-012, Exelon solución oral: EU/1/98/066/013. **Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización:** Exelon cápsulas duras: 12 Mayo 1998, Exelon solución oral: 3 Junio 1999. **Fecha de la revisión del texto:** 7 de Enero de 2003. **Régimen de prescripción y dispensación por el Sistema Nacional de Salud:** Diagnóstico hospitalario. Rembolsoable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

**Bibliografía:**

1. Robert P. Understanding and Managing Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease and Related Dementias. Focus on Rivastigmine. Current Medical Research and Opinion. 2002;48(3):156-171.
2. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Denler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. Behavioural Neurology. 1998/1999; 11(4), 211-217.



# EXELON<sup>®</sup>

rivastigmina

## **PRIMER** inhibidor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa



En el tratamiento de los síntomas  
neuropsiquiátricos en la enfermedad  
de Alzheimer<sup>(1,2)</sup>



**Mejora significativamente:<sup>(1)</sup>**

- Trastornos de sueño
- Delirios y alucinaciones
- Agitación e irritabilidad



**Proporciona mejorías  
significativas en la conducta  
a largo plazo: 2 años<sup>(2)</sup>**



**Permite reducción / retirada  
del uso de psicofármacos<sup>(1)</sup>**

 NOVARTIS

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

## Summary

Vol. 10 - No. 3 - April 2003

### REVIEW ARTICLE

#### **Fatal self-induced water intoxication among schizophrenic patients**

*G. Loas, E. Mercier-Guidez* ..... 149

### ORIGINAL ARTICLES

#### **Association between flupenthixol treatment and emergence of manic symptoms**

*D. Becker, Y. Grinberg, A. Weizman, R. Mester* ..... 156

#### **Life events and changes in the course of depression in young adults**

*R. H. Friis, H. U. Wittchen, H. Pfister, R. Lieb* ..... 162

#### **The natural course of DSM-IV somatoform disorders and syndromes among adolescents and young adults: a prospective-longitudinal community study**

*R. Lieb, P. Zimmermann, R. H. Friis, M. Höfler, S. Tholen, H. U. Wittchen* ..... 177

#### **Early development and unstable genes in schizophrenia: preliminary results**

*A. Ayton, A. G. Morris, P. J. Tyson, D. Hunt, A. M. Mortimer, D. Cottrell* ..... 192

### AEP NEWS

**"New Psychiatric Epidemiology" 11th Symposium of the AEP section on Epidemiology and Social Psychiatry** ..... 201



MUY PRONTO VA A TENER UN **FLAS**



MIRTAZAPINA  
**REXER<sup>®</sup>30**



**Rexer® Flas 30 mg y Rexer Flas 15 mg.** Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg o 15 mg de mirtazapina, aspartamo (E-951) y otros excipientes. Los comprimidos de Rexer Flas son redondos, blancos y con bordes biselados. **Indicaciones:** Episodio de depresión mayor. **Posología y forma de administración:** Adultos: La dosis eficaz se encuentra normalmente entre 15 y 45 mg al día; el tratamiento se inicia con 15 o 30 mg (la dosis más alta se tomará por la noche). Ancianos: La dosis recomendada es la misma que para los adultos, pero el aumento de dosis debe realizarse bajo supervisión. Niños: No se ha determinado la eficacia y seguridad de Rexer® en niños, por lo tanto no se recomienda tratar niños con Rexer®. Tener en cuenta que el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Mirtazapina tiene una semivida de 20-40 horas, por lo que puede administrarse una vez al día, preferiblemente como dosis única, antes de acostarse. También puede administrarse en subdosis divididas a partes iguales durante el día (mañana y noche). Es recomendable continuar el tratamiento durante 4-6 meses más desde la ausencia de síntomas y puede abandonarse gradualmente. El tratamiento con una dosis adecuada deberá proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en otras 2-4 semanas, deberá abandonarse el tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Durante el tratamiento con muchos antidepresivos, se ha descrito depresión de la médula ósea, que normalmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis, casi siempre aparece después de 4-6 semanas y en general es reversible una vez se suspende el tratamiento. También se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con Rexer®. Deberá vigilarse la aparición de fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma. En los siguientes casos es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, y realizar un seguimiento regular: epilepsia y síndrome afectivo orgánico (aunque raramente se producen ataques en pacientes tratados con Rexer®); insuficiencia hepática o renal; enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente (situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrarse con precaución los medicamentos concomitantes) e hipertensión. Al igual que con otros antidepresivos deben tomarse precauciones en pacientes que se encuentren en las siguientes situaciones: alteraciones de la micción como hipertrofia prostática; glaucoma agudo de ángulo estrecho con presión intraocular elevada y diabetes mellitus. Suspender el tratamiento si se presenta ictericia. Además, al igual que con otros antidepresivos, debe tenerse en cuenta que puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides; si se trata la fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva puede revertir a la fase maniaca; respecto a la posibilidad de suicidio en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente, en casos particulares, un número limitado de comprimidos de Rexer®. Aunque los antidepresivos no producen adicción, la suspensión brusca de tratamiento después de la administración a largo plazo puede causar náuseas, dolor de cabeza y malestar. Los pacientes ancianos son más frecuentemente sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Rexer® no se han recogido diferencias entre los grupos de edad en la aparición de efectos adversos, sin embargo la experiencia hasta el momento es limitada. Rexer® Flas contiene aspartamo, que origina fenilalanina. Los comprimidos de 15 y 30 mg contienen 2,6 y 5,2 mg de fenilalanina, respectivamente. La fenilalanina puede ser dañina para los pacientes fenilcetonúricos. **Interacciones:** Datos in vitro sugieren que la mirtazapina es un inhibidor competitivo muy débil de los enzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A del citocromo P450. La mirtazapina se metaboliza ampliamente por las CYP1A2 y CYP3A4 y en menor grado por la CYP1A2. En un estudio sobre interacciones en voluntarios sanos no se mostró influencia de la paroxetina, que es un inhibidor de la CYP2D6, en cuanto a la farmacocinética de la mirtazapina en estado de equilibrio. No se conoce el efecto de un inhibidor de la CYP3A4 en la farmacocinética de la mirtazapina in vivo. Deben supervisarse cuidadosamente tratamientos concomitantes con mirtazapina e inhibidores potentes de la CYP3A4, como inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina y nefazodona. La carbamazepina, que es un inductor de la CYP3A4 aumentó aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de los niveles plasmáticos del 45-60%. Si se añade la carbamazepina u otro inductor del metabolismo de fármacos (como rifampicina o fenitoína) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con el inductor se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina. La biodisponibilidad de la mirtazapina aumentó en más del 50% al administrarse conjuntamente con cimetidina. Puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina en caso de iniciar un tratamiento concomitante con cimetidina o aumentarla cuando finaliza el tratamiento con este medicamento. En los estudios in vivo sobre interacciones, la mirtazapina no influyó en la farmacocinética de la risperidona ni de la paroxetina (sustrato de la CYP2D6), carbamazepina (sustrato de la CYP3A4), amitriptilina ni cimetidina. No se han observado efectos ni cambios clínicos relevantes en la farmacocinética en humanos de la administración conjunta de mirtazapina y litio. Mirtazapina puede potenciar la acción depresiva del alcohol sobre el sistema nervioso central; por tanto los pacientes deben ser advertidos de que eviten el alcohol durante el tratamiento con Rexer®. Rexer® no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con estos agentes. Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas. **Embarazo y lactancia:** Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico con trascendencia toxicológica, no se ha establecido la seguridad de Rexer® en el embarazo humano. Rexer® se utilizará en el embarazo únicamente si la necesidad es clara. Aunque los experimentos en animales muestran que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas por la leche, el uso de Rexer® en mujeres que dan el pecho no es aconsejable por no existir datos sobre la excreción por la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Rexer® puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) durante el tratamiento con Rexer® son: aumento de apetito y aumento de peso, somnolencia (que puede afectar negativamente a la concentración), generalmente durante las primeras semanas de tratamiento (Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepresiva), edema generalizado o local, con aumento de peso, mareo, cefalea. En casos raros (0,01 - 0,1%) pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: hipotensión (ortostática), manía, convulsiones (ataques), temblores, mioclonía, depresión aguda de la médula ósea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia), aumento en las actividades de las transaminasas séricas, exantema, parestesia, síndrome de las piernas inquietas, artralgia / mialgia, fatiga, pesadillas / sueños intensos. **Sobredosis:** La experiencia hasta el momento (aunque todavía limitada) respecto a sobredosificación con Rexer® solo, indica que los síntomas son en general leves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Los casos de sobredosificación deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. **Propiedades farmacológicas:** Mirtazapina aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5HT<sub>2</sub>, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT<sub>1</sub> y 5HT<sub>2</sub>. La actividad antihistamínica H<sub>1</sub> de mirtazapina es responsable de sus propiedades sedantes. Mirtazapina no presenta prácticamente actividad anticolinérgica; a dosis terapéuticas prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular. Rexer® es un antidepresivo, que puede administrarse como tratamiento en episodios de depresión mayor. La presencia de síntomas tales como anhedonia, inhibición psicomotora, alteraciones del sueño y pérdida de peso aumentan la posibilidad de una respuesta positiva. Otros síntomas son: pérdida del interés, pensamientos suicidas y variaciones del humor. Rexer® empieza a presentar eficacia en general después de 1-2 semanas de tratamiento. **Incompatibilidades:** Ninguna. **Envase y presentaciones:** Los comprimidos se presentan en blísters rígidos con líneas perforadas, a prueba de niños, del tipo que debe separarse la lámina para abrirlos. Son de lámina de aluminio y películas plásticas. Presentaciones: Envases de 30 comprimidos bucodispersables de 15 mg de mirtazapina (código TZ1). PVP IVA: 27,49€. Envases de 30 comprimidos bucodispersables de 30 mg de mirtazapina (código TZ2). PVP IVA: 46,03€. **Instrucciones de uso y manipulación:** Para evitar que el comprimido se aplaste, no presione el alveolo. Los alvéolos están separados por líneas perforadas. Doble el blister y separe un alveolo siguiendo las líneas perforadas. Separe cuidadosamente la lámina del alveolo por la esquina indicada con una flecha. Saque el comprimido de su alveolo con las manos secas y póngaselo en la lengua. El comprimido se disgregará rápidamente y puede tragarse sin agua. **Condiciones de prescripción y dispensación. Prestación farmacéutica del S.N.S.:** Con receta médica. Incluido en la prestación. Aportación reducida. ORGANON ESPAÑOLA, S.A., Edificio Amsterdam - C/typarc Ronda de Dalt, Ctra. Hospitalet, 147 - 149, 08940 Cornellà de Llobregat (Barcelona). RA 1065 EU S2 (Ref. 1.0)PU



# EL MEDICO interactivo

DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD

MUCHA MÁS INFORMACIÓN QUE EN CUALQUIER OTRO DIARIO MÉDICO O REVISTA ESPECIALIZADA

<http://www.medynet.com/elmedico>

