EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 9
Número 1
FEBRERO
2002

REVISIÓN

11 **Estudios de autopsia psicológica: una revisión**
YE.T. Isometsä

ARTÍCULOS ORIGINALES

21 **Predictores del cumplimiento de la medicación neuroléptica entre pacientes internos con esquizofrenia: un análisis de la función discriminante**
G. Donohoe, et al.

30 **Percepciones de la atmósfera real y la atmósfera ideal de la sala entre los cursillistas y el personal antes y después de la introducción de un nuevo modelo de rehabilitación laboral**
M. Eklund, et al.

39 **Modelado del riesgo de suicidio en los trastornos afectivos**
A.P. Boardman, et al.

46 **¿Puede un mejor reconocimiento y tratamiento de la depresión reducir las tasas de suicidio? Una revisión breve**
Z. Rihmer

51 **La base científica y ética para los ensayos controlados con placebo en la depresión y la esquizofrenia: una perspectiva de la FDA**
T.P. Laughren

COMUNICACIONES BREVES

58 **Género y nivel de activación en los fumadores**
E. Daurignac, et al.

63 **La nefazodona puede inhibir el metabolismo de la carbamacepina: tres informes clínicos**
L. Roth, et al.

saned
SANIDAD EDICIONES

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

LINEA S.N.C.

paroxetina

Seroxat

lamotrigina

Lamictal®

c.i.c 902 202 700
es-cic@gsk.com

gsk GlaxoSmithKline

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

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 L/T, 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*
Bertschv, Gilles, *Geneva, Switzerland*
Biver, Françoise, *Brussels, Belgium*
Bolton, Patrick, *Cambridge, UK*
Craddock, Nick, *Birmingham, UK*
Crocq, Marc-Antoine, *Roufach, 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, Petta, *Bonn, Germany*
Galderisi, Silvana, *Napoli, Italy*
Gillberg, Christopher, *Gothenburg, 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, Ladislas, *Hradec Kralove, Czech Republic*
Huron, Caroline, *Paris, France*
Krebs, Marie-Odile, *Paris, France*
Kugener, Thomas, *Innsbruck, Austria*
Licht, Ramus Wentzer, *Risskov, Denmark*
Lieb, Roselind, *Munich, Germany*
Mallet, Luc, *Paris, France*
Martinor, Jean-Luc, *Orsay, France*
McGuire, Philip, *London, UK*
Mico, Juan Antonio, *Cadiz, Spain*
Mohr, Pavel, Prague, *Czech Republic*
Monteleone, Palmerio, *Napoli, Italy*
Motlova, Lucie, *Prague, Czech Republic*
Nyberg, Svante, *Stockholm, Sweden*
O'Callaghan, Eadhard, *Dublin, Ireland*
O'Keane, Veronica, *Dublin, Ireland*
Papezova, Hana, *Prague, Crech Republic*
Pélissolo, Antoine, *Paris, France*
Percudani, Mauro, *Londo, UK*
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*
Yazgan, *Istanbul, Turkey*

Association of European Psychiatrists

President: N. Sartorius (Geneva); *Past President:* J. Angst (Zürich); *President Elect:* G. Sedvall (Stockholm); *Secretary General:* CB Pull (Luxembourg); *Treasurer:* M Patris (Strasbourg); *Counsellors:* H Häfner (Mannheim), Y Lecrubier (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
Casp, 172, 4.º-A. BARCELONA. Telf.: (93) 247 24 11. sanedb@medynet.com
Suscripciones: SANED, S.L. Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: 91 579 32 61
España: Ordinario: 65€. Institución: 80€
Extranjero: Comunidad Europea: 100€. Resto de países: 125€.
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 2002. 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

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Sumario

Vol. 9 - Núm. 1 - Febrero 2002

REVISIÓN

Estudios de autopsia psicológica: una revisión

E. T. Isometsä 11

ARTÍCULOS ORIGINALES

Predictores del cumplimiento de la medicación neuroléptica entre pacientes internos con esquizofrenia: un análisis de la función discriminante

G. Donohoe, N. Owens, C. O'Donnell, T. Burke, L. Moore, A. Tobin, E. O'Callaghan 21

Percepciones de la atmósfera real y la atmósfera ideal de la sala entre los cursillistas y el personal antes y después de la introducción de un nuevo modelo de rehabilitación laboral

M. Eklund, L. Hansson 30

Modelado del riesgo de suicidio en los trastornos afectivos

A. P. Boardman, D. Healy 39

¿Puede un mejor reconocimiento y tratamiento de la depresión reducir las tasas de suicidio? Una revisión breve

Z. Rihmer 46

La base científica y ética para los ensayos controlados con placebo en la depresión y la esquizofrenia: una perspectiva de la FDA

T. P. Laughren 51

COMUNICACIONES BREVES

Género y nivel de activación en los fumadores

E. Daurignac, F. Pérez-Díaz, C. Grillon, R. Jouvent 58

La nefazodona puede inhibir el metabolismo de la carbamacepina: tres informes clínicos

L. Roth, G. Bertschy 63

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: RISPERDAL 1 mg comprimidos recubiertos. RISPERDAL 3 mg comprimidos recubiertos. RISPERDAL 6 mg comprimidos recubiertos. RISPERDAL 1 mg/ml solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** RISPERDAL 1 mg: Cada comprimido contiene Risperidona (DCI) 1 mg. RISPERDAL 3 mg: Cada comprimido contiene Risperidona (DCI) 3 mg. RISPERDAL 6 mg: Cada comprimido contiene Risperidona (DCI) 6 mg. RISPERDAL 1 mg/ml: Cada mililitro de solución oral contiene Risperidona (DCI) 1 mg.Ver excipientes en apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** • Comprimidos recubiertos: • 1 mg: oblongos, ranurados y de color blanco. • 3 mg: oblongos, ranurados y de color amarillo. • 6 mg: circulares, biconvexos y de color amarillo. • Solución oral: RISPERDAL 1 mg/ml solución oral es una solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** RISPERDAL está indicado en el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas, así como en otras condiciones psicóticas en las cuales los síntomas positivos (tales como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, hostilidad, recelo) y/o síntomas negativos (tales como afectividad embotada, aislamiento social y emocional, pobreza de lenguaje) sean notables. RISPERDAL también alivia los síntomas afectivos (tales como depresión, sentimientos de culpabilidad, ansiedad) asociados a la esquizofrenia. Además, RISPERDAL está indicado en el tratamiento de pacientes con demencia con marcados síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones) o alteraciones conductuales tales como agresión (arrebatos verbales y violencia física) o trastornos de la actividad (agitación y deambulación). RISPERDAL está también indicado como medicación concomitante de los estabilizadores del estado del ánimo en el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastornos bipolares. RISPERDAL es también efectivo en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. **4.2 Posología y forma de administración:** RISPERDAL está disponible en comprimidos y en solución oral. *4.2 a Esquizofrenia. Cambio desde otros antipsicóticos.* Cuando RISPERDAL va a reemplazar a otros antipsicóticos, se recomienda, si es apropiado desde el punto de vista médico, interrumpir de forma gradual el tratamiento previo, al mismo tiempo que se inicia la terapia con RISPERDAL. También, y si es adecuado desde el punto de vista médico, cuando se trate de interrumpir un tratamiento con antipsicóticos depot, se puede iniciar la terapia con RISPERDAL reemplazando la siguiente inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación antiparkinsoniana que ya existía. *Adultos.* RISPERDAL se puede administrar una vez al día o dos veces al día. La dosis inicial de Risperdal debe de ser de 2 mg/día. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el día 2. A partir de entonces la dosis puede mantenerse inalterada o individualizarse si fuera necesario. La mayoría de los pacientes resultarán beneficiados con dosis diarias entre 4 mg y 6 mg. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser adecuado el uso de una pauta de ajuste más lenta y de una dosis inicial y de mantenimiento menores. Las dosis por encima de 10 mg/día, no han demostrado ser más eficaces que las dosis más bajas y pueden ser causa de síntomas extrapiramidales. Dado que no se ha evaluado la seguridad para dosis mayores de 16 mg/día, no se deben utilizar dosis por encima de este nivel. Si adicionalmente se requiere un efecto sedante puede administrarse RISPERDAL con una benzodiacepina. *Ancianos.* Se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse mediante incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1-2 mg, dos veces al día. RISPERDAL es bien tolerado en este grupo de pacientes. *Niños.* Se carece de experiencia en niños menores de 15 años. *Enfermedad renal o hepática.* Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 0,5 mg, dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse mediante incrementos de 0,5 mg, dos veces al día hasta 1-2 mg, dos veces al día. RISPERDAL debe usarse con precaución en este grupo de pacientes hasta que se posea más experiencia. *4.2.b. Trastornos psicóticos, de la conducta o actividad en pacientes con demencia.* Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg, dos veces al día. Está dosis se puede ajustar, si fuera necesario, de forma individualizada mediante incrementos de 0,25 mg, dos veces al día, en días alternos. Para la mayoría de los pacientes la dosis óptima es de 0,5 mg, dos veces al día (se puede considerar el régimen posológico de una vez al día). Sin embargo, algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis de hasta 1 mg, dos veces al día. Se debe iniciar el tratamiento con RISPERDAL 1 mg/ml solución oral para poder dosificar 0,25 mg; posteriormente, si la dosis que requiere el paciente en cada toma es de al menos 0,50 mg, se podrá utilizar RISPERDAL en comprimidos. *4.2.c. Tratamiento concomitante en la manía asociada a trastorno bipolar.* Se recomienda una dosis inicial de 2 mg una vez al día. Esta dosis puede ajustarse individualmente mediante incrementos de hasta 2 mg/día con una frecuencia no superior a días alternos. La mayor parte de los pacientes se beneficiarán de dosis comprendidas entre 2 y 6 mg/día. **4.3 Contraindicaciones.** RISPERDAL está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a risperidona o a cualquiera de los componentes de la especialidad. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Debido a la actividad α-bloqueadora de RISPERDAL puede manifestarse hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. RISPERDAL debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, alteraciones de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular) y seguir las recomendaciones de ajuste gradual de la dosis (ver Posología y método de administración). Si se manifestase hipotensión debe considerarse una reducción de la dosis. Los fármacos poseedores de propiedades antagonistas del receptor de la dopamina han sido relacionados con la inducción de discinesia tardía, la cual se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, fundamentalmente de la lengua y/o cara. Se ha comunicado la aparición de síntomas extrapiramidales como un posible factor de riesgo en el desarrollo de la discinesia tardía. Dado que el potencial de RISPERDAL para inducir síntomas extrapiramidales es más bajo que el de los neurolépticos clásicos, el riesgo de inducir discinesia tardía se reduce en comparación con estos últimos. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. Con los neurolépticos clásicos se ha informado del llamado Síndrome Maligno de los Neurolépticos, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad automática, alteraciones de la conciencia y aumento de los niveles del CPK. En caso de producirse deberá suspenderse el tratamiento de todos los fármacos antipsicóticos, incluido RISPERDAL y se enviará urgentemente al paciente a un centro hospitalario. En caso de pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia renal o hepática o pacientes con demencia se recomienda seguir la pauta posológica indicada en el punto 4.2. RISPERDAL debe prescribirse con precaución a pacientes con parkinson ya que, teóricamente, puede causar un empeoramiento de esta enfermedad. También es conocido que los neurolépticos clásicos disminuyen el umbral de convulsiones. Se recomienda prudencia cuando se trate a pacientes epilépticos. Debe aconsejarse a los pacientes que se abstengan de realizar comidas excesivas, dada la posibilidad de aumento de peso. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha evaluado de forma sistemática los riesgos de utilizar RISPERDAL en combinación con otros fármacos. Dados los efectos básicos de RISPERDAL sobre el SNC debe usarse con precaución cuando se utilice en combinación con otros fármacos de acción central. RISPERDAL puede antagonizar el efecto de la levodopa así como de otros agonistas de la dopamina. Se ha demostrado que la carbamacepina disminuye los niveles plasmáticos de la fracción antipsicótica activa de RISPERDAL. Se han observado efectos similares con otros inductores de los enzimas hepáticos. En la interrupción de carbamacepina u otros inductores enzimáticos hepáticos se debe de reevaluar la dosis de RISPERDAL y si es necesario disminuirla. Fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina y algunos betabloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona pero no la fracción antipsicótica. Cuando RISPERDAL se administra conjuntamente con otros fármacos de fuerte unión a proteínas plasmáticas no se produce un desplazamiento significativo de ninguno de los fármacos de las mismas. Los alimentos no afectan la absorción de RISPERDAL. Se debe de aconsejar a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol. **4.6 Embarazo y lactancia.** *Embarazo:* No se ha comprobado la seguridad de RISPERDAL durante el embarazo en humanos. Aunque, en animales de experimentación, risperidona no ha mostrado toxicidad directa sobre la función reproductora, se han observado ciertos efectos indirectos mediados por prolactina y Sistema Nervioso Central. No se ha detectado ningún efecto teratogénico en ningún estudio. No obstante, solo debe usarse RISPERDAL durante el embarazo cuando los beneficios justifiquen los riesgos. *Lactancia:* Se desconoce si RISPERDAL se excreta por la leche humana. En estudios en animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan por la leche. Consecuentemente, no se administrará RISPERDAL a madres lactantes. **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.** RISPERDAL puede interferir con aquellas actividades que requieran alerta mental. Consecuentemente, debe aconsejarse a los pacientes no conducir ni manejar maquinaria hasta conocer su susceptibilidad particular al producto. **4.8 Reacciones adversas.** Basándose en una experiencia clínica muy amplia que incluye tratamiento de larga duración, RISPERDAL es generalmente bien tolerado. En la mayoría de los casos resulta difícil diferenciar los efectos adversos de los síntomas de la enfermedad subyacente. A continuación se listan los efectos adversos observados asociados con el uso de RISPERDAL: Trastornos hematológicos: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Disminución ligera del recuento de neutrófilos o/y trombocitos. Trastornos endocrinos: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Aumento dosis-dependiente de las concentraciones plasmáticas de prolactina (por lo cual pueden manifestarse galactorrea, ginecomastia, alteraciones del ciclo menstrual y amenorreas), intoxicación acuosa (bien debido a polidipsia psicogénica o bien al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)). Trastornos metabólicos y de la nutrición: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Aumento de peso. Trastornos del Sistema Nervioso: • Frecuentes (≥ 1/100, ≤ 1/10): Insomnio, agitación, ansiedad, jaqueca. • Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Somnolencia, fatiga, visión borrosa, mareos, falta de concentración, síntomas extrapiramidales (temblores, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia, distonía aguda; estos síntomas son habitualmente leves y reversibles al disminuir la dosis y/o al administrar, en caso de ser necesario, medicación antiparkinsoniana), discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, alteración de la regulación de la temperatura corporal y convulsiones. Trastornos vasculares: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Hipotensión (ortostática) y taquicardia (refleja a la hipotensión), o hipertensión (ver precauciones). Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Estreñimiento, dispepsia, náuseas/vómitos, dolor abdominal. Trastornos hepatobiliares: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Aumento de los niveles de enzimas hepáticos. Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Edema, rash, rinitis, otras reacciones alérgicas. Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Incontinencia urinaria. Trastornos sexuales y del sistema reproductivo: Poco frecuentes (≥ 1/1.000, ≤ 1/100): Priapismo, disfunción de la erección, de la eyaculación y orgásmica. **4.9 Sobredosificación:** *Síntomas.* En general, los síntomas comunicados son aquellos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del producto incluyendo mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se ha comunicado sobredosificación por encima de 360 mg. Los datos de que se disponen sugieren un amplio margen de seguridad. En caso de sobredosificación, se han comunicado, con poca frecuencia, casos de prolongación del QT. En caso de sobredosificación aguda debe tenerse en cuenta la posible implicación de polimedicación.*Tratamiento.* Deben mantenerse libres las vías respiratorias y asegurar una ventilación y oxigenación adecuadas. Debe considerarse la posibilidad de lavado gástrico (tras intubación si el paciente está inconsciente) y administración del carbón activo conjuntamente con un laxante. Debe establecerse inmediatamente monitorización cardíaca, la cual incluirá monitorización electrocardiográfica continua con el fin de detectar posibles arritmias. No existen antídotos específicos para RISPERDAL. Consecuentemente, deberán instituirse las medidas de soporte adecuadas. La hipotensión y el colapso respiratorio deberán tratarse con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. En caso de presentarse síntomas extrapiramidales graves, se administrará una medicación anticolinérgica. Debe mantenerse monitorización interna y supervisión médica hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Grupo farmacoterapéutico: N05A - Antipsicóticos. **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** RISPERDAL es un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5 HT_2 serotoninérgicos y D_2 dopaminérgicos. RISPERDAL se une también a los receptores α_1-adrenérgicos, y con baja actividad a los receptores H_1-histaminérgicos y α_2-adrenérgicos. Risperidona, no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. Aunque RISPERDAL es un potente antagonista D_2 lo cual se considera que mejora los síntomas positivos de la esquizofrenia, causa una menor depresión de la actividad motora e inducción de catalepsia que los neurolépticos clásicos. El equilibrado antagonismo central de serotonina y dopamina puede disminuir el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales y extender su actividad terapéutica a los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** *Absorción:* RISPERDAL se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. Los alimentos no afectan a su absorción, por lo cual, RISPERDAL puede administrarse con o sin comidas. *Distribución:* RISPERDAL se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros por kilo. En plasma RISPERDAL se une a la albúmina y a las α_1-glucoproteínas ácidas. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 88% y de la 9-hidroxi-risperidona del 77%. El estado de equilibrio ("steady-state") de risperidona se alcanza, en la mayoría de los pacientes, durante el primer día. El estado de equilibrio de la 9-hidroxi-risperidona se alcanza dentro de los 4 ó 5 días de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de RISPERDAL son proporcionales a la dosis administrada, dentro del rango de dosis terapéuticas establecido. *Metabolismo:* RISPERDAL se metaboliza vía citocromo P-450 2D6 a 9-hidroxi-risperidona la cual tiene una actividad farmacológica similar a la de risperidona. Risperidona y 9-hidroxi-risperidona forman pues la fracción antipsicótica activa. Otra vía de metabolización de RISPERDAL es la N-desalquilación. *Eliminación:* Tras la administración oral a pacientes psicóticos, la risperidona se elimina con una semivida de alrededor de 3 horas. La semivida de eliminación, tanto de la 9-hidroxi-risperidona como de la fracción antipsicótica activa es de 24 horas. Una semana después de su administración, el 70 % de la dosis se ha eliminado por vía urinaria y el 14 % por las heces. En la orina, risperidona y 9-hidroxi-risperidona representan el 35-45% de la dosis administrada. Los demás metabolitos son inactivos. *Poblaciones especiales:* Un ensayo de dosis única mostró mayores concentraciones plasmáticas activas y una eliminación más lenta de RISPERDAL en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal. La concentración plasmática de RISPERDAL es normal en pacientes con insuficiencia hepática. **5.3 Datos preclínicos de seguridad.** No hay ningún hallazgo que comunicar que sea relevante y que no esté incluido en otras secciones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Relaciones de excipientes.** *Comprimidos recubiertos de 1 mg:* Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato. Almidón de maíz. Celulosa microcristalina. Hipromelosa 2910 15 mPa.s. Estearato magnésico. Sílice anhidra coloidal. Lauril sulfato sódico.Recubrimiento: Hipromelosa 2910 5 mPa.s. Propilen glicol. *Comprimidos recubiertos de 3 mg:* Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato. Almidón de maíz. Celulosa microcristalina. Hipromelosa 2910 15 mPa.s. Estearato magnésico. Sílice anhidra coloidal. Lauril sulfato sódico.Recubrimiento: Hipromelosa 2910 5 mPa.s. Propilen glicol. Dióxido de titanio. Talco. Amarillo de quinoleína. *Comprimidos recubiertos de 6 mg:* Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato. Almidón de maíz. Celulosa microcristalina. Estearato magnésico. Sílice anhidra coloidal. Lauril sulfato sódico. Recubrimiento: Hipromelosa 2910 5 mPa.s. Propilen glicol. Dióxido de titanio. Talco. Amarillo de quinoleína. Amarillo-naranja aluminium lake. *Solución oral:* Ácido Tartárico. Ácido benzoico. Hidróxido sódico. Agua purificada. **6. 2 Incompatibilidades.** Comprimidos: Ninguna conocida. La solución oral de RISPERDAL es incompatible con el té. En estudios de compatibilidad realizados con refrescos de cola se ha detectado una disminución insignificante en el contenido de risperidona, por lo que la mezcla con este tipo de refrescos puede considerarse aceptable. **6.3 Período de validez.** RISPERDAL 1 mg y 3 mg comprimidos: 3 años en todas las zonas climáticas. RISPERDAL 6 mg, comprimidos: 2 años en todas las zonas climáticas. RISPERDAL solución oral (1 mg/ml): 2 años para todas las zonas climáticas protegido de la congelación. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** RISPERDAL comprimidos no debe almacenarse a temperatura inferior a 15 °C ni superior a 30 °C. RISPERDAL solución oral no debe almacenarse a temperatura inferior a 15 °C ni superior a 30 °C. No congelar. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Los comprimidos se acondicionan en blísters de PVC-PE PVCD/AL RISPERDAL 1 mg, comprimidos se presenta en envases de 20 ó 60 comprimidos. RISPERDAL 3 mg, comprimidos se presenta en envases de 20 ó 60 comprimidos. RISPERDAL 6 mg, comprimidos se presenta en envases de 30 ó 60 comprimidos. La solución oral se envasa en un frasco de vidrio topacio con cierre de plástico a prueba de niños. RISPERDAL solución oral, 1 mg / ml se suministra en frascos de 100 ml y 30 ml con una pipeta de 3 ml, calibrada en miligramos y mililitros. El volumen mínimo es de 0,25 ml. El volumen máximo es de 3 ml. **6.6 Instrucciones de uso /manipulación.** Ninguna particularidad para los comprimidos. **7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE COMERCIALIZACIÓN:** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7. 28042 Madrid. **8. Presentaciones y P.V.P. (IVA4)** 20 comprimidos 1 mg: 2.920 Ptas. M.R.; 60 comprimidos 1 mg: 8.447 Ptas. M.R.; 20 comprimidos 3 mg: 8.427 Ptas. M.R.; 60 comprimidos 3 mg: 23.354 Ptas. M.E.; 30 comprimidos 6 mg: 23.354 Ptas. M.E.; 60 comprimidos 6 mg: 38.934 Ptas. M.E.; 30 ml 1 mg/ml: 4.311 Ptas. M.R.; 100 ml 1 mg/ml: 14.095 Ptas. M.R. **Texto Revisado:** Mayo, 2001

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

NUEVO

PRISDAL® 30

Citalopram

Sin INTERFERENCIAS

Depresión y ahora también **Trastorno de Angustia**

Crisis de Ansiedad o Pánico

Almirall Prodesfarma

https://doi.org/10.1017/S1092852900066809 Published online by Cambridge University Press

FICHA TÉCNICA VANDRAL® Retard **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO** VANDRAL® Retard 75 mg. VANDRAL® Retard 150 mg **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** VANDRAL Retard 75 mg: Venlafaxina (D.C.I.) (clorhidrato), 75 mg. VANDRAL Retard 150 mg: Venlafaxina (D.C.I.) (clorhidrato), 150 mg. Ver excipientes 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas de liberación sostenida, para administración oral. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** - Todos los tipos de depresión. - Trastorno de ansiedad generalizada. **4.2. Posología y forma de administración** Dosificación habitual: La dosis habitual recomendada, tanto para el tratamiento de la depresión como en el trastorno de ansiedad generalizada, es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. **Forma de administración** Se recomienda ingerir VANDRAL Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. VANDRAL Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a VANDRAL Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática** En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con VANDRAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática deben considerarse reducciones adicionales de la dosis. **Pacientes de edad avanzada** No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. **Uso en pediatría** No se ha establecido la inocuidad y eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y, por tanto, no se recomienda su empleo en este grupo de edad. **Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado** Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con VANDRAL Retard. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo (durante 6 ó más meses). VANDRAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo. **Suspensión del tratamiento** En el caso de que VANDRAL Retard, a la dosis de 150 mg/día o superior, se haya administrado durante más de 1 semana y se vaya a suspender, se recomienda por lo general reducir la dosis gradualmente, para minimizar el riesgo de los síntomas de interrupción del tratamiento. En pacientes tratados con VANDRAL Retard durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de al menos una semana. **4.3. Contraindicaciones** VANDRAL Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Inhibidores de la monoaminoxidasa. En casos en los que el tratamiento con venlafaxina se ha iniciado poco después de la suspensión de un IMAO o cuando se ha iniciado un IMAO poco después de la suspensión de la venlafaxina se han comunicado reacciones adversas, algunas de ellas graves. Las reacciones han comprendido: temblor, mioclonia, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareo, hipertermia con características que semejaban un síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. En el tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)/IMAO se han comunicado: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad de sistema nervioso autónomo con posibilidad de fluctuaciones rápidas de signos vitales, alteración del estado mental, incluyendo agitación extrema que progresa a delirio y coma, y características que semejaban un síndrome neuroléptico maligno. En el empleo concomitante con un antidepresivo tricíclico/IMAO se han comunicado hipertermia severa y convulsiones, en ocasiones de desenlace fatal. Dadas estas reacciones, así como las interacciones graves y en ocasiones de desenlace fatal que se han comunicado en la administración concomitante o inmediatamente consecutiva de un IMAO y de otros antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a las de la venlafaxina, no debe administrarse VANDRAL Retard en combinación con un IMAO o antes de transcurridos como mínimo 14 días de la suspensión del IMAO. Se recomienda un período mínimo de 7 días entre la suspensión del tratamiento con VANDRAL Retard y el inicio del tratamiento con un IMAO. La recomendación anterior con relación al tiempo específico entre la discontinuación del tratamiento con un IMAO y el inicio de la terapia con VANDRAL están basadas en consideraciones con IMAOs irreversibles. El tiempo requerido entre la discontinuación de un IMAO reversible, moclobemida, y el inicio de la terapia con VANDRAL puede ser menos de 14 días. Sin embargo, dado el riego de reacciones adversas descritas antes para los IMAOs, debe asegurarse un período de descanso cuando se cambia a un paciente de moclobemide a VANDRAL. En la consideración de un adecuado período de descanso deben tenerse en cuenta las propiedades farmacológicas de la moclobemida y la evaluación clínica del paciente individual. **Erupciones y posibles reacciones alérgicas.** En todos los ensayos clínicos efectuados con venlafaxina durante la pre-comercialización, un 3% de los pacientes tratados con venlafaxina sufrieron erupciones cutáneas. Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico si se les presenta una erupción, urticaria o fenómenos alérgicos relacionados. **Uso en insuficiencia renal o hepática.** En los pacientes con insuficiencia renal o con cirrosis hepática moderada o grave, disminuyeron el aclaramiento de venlafaxina y de su metabolito activo, prolongando en consecuencia las vidas medias de eliminación de estas sustancias. En estos casos puede ser necesaria la administración de una dosis menor. VANDRAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, debe utilizarse con precaución en tales pacientes. En raras ocasiones, se han comunicado casos de hiponatremia en el tratamiento con antidepresivos, incluidos los ISRS, por lo común en sujetos de edad avanzada y en pacientes en tratamiento con diuréticos o con depleción de volumen por otra causa. Con venlafaxina se han comunicado raros casos de hiponatremia, por lo común en pacientes de edad avanzada, que se han resuelto tras la suspensión del tratamiento. **Epilepsia** En todos los ensayos con venlafaxina en la depresión llevados a cabo en la pre-comercialización, se comunicaron convulsiones en el 0,2% de todos los pacientes tratados con este fármaco. No se produjeron convulsiones en los pacientes tratados con VANDRAL Retard. Todos los pacientes con desarrollo de convulsiones se recuperaron posteriormente. VANDRAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, deberá administrarse con precaución en los pacientes con historia de crisis convulsivas. La administración de VANDRAL Retard deberá suspenderse en todo paciente que desarrolle convulsiones. **Adicción** Los estudios clínicos no han mostrado signos de adicción al medicamento, desarrollo de tolerancia o incremento de la dosis en función del tiempo de tratamiento. Sin embargo, los médicos deben evaluar en sus pacientes los antecedentes de abuso de medicamentos y, controlar si presentan signos de empleo erróneo o abuso de VANDRAL Retard: por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento escalonado de la dosis o comportamiento de adicción al medicamento. **Suicidio** En todos los pacientes deprimidos debe considerarse el riesgo de suicidio. Las prescripciones de VANDRAL Retard deben hacerse por la mínima cantidad de cápsulas compatible con el tratamiento adecuado del paciente, para reducir la posibilidad de una sobredosificación. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores de la monoaminoxidasa.** El uso concomitante con inhibidores de la MAO esta contraindicado. Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Fármacos activos sobre el S.N.C.** No se ha valorado sistemáticamente el riesgo del empleo de la venlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos de litio, imipramina y diazepam. Por consiguiente, se recomienda adoptar precauciones en caso de administración concomitante de VANDRAL Retard con este tipo de fármacos. Cuando venlafaxina y diazepam o venlafaxina y litio se administraron conjuntamente a voluntarios sanos, no se observaron alteraciones de los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina y de O-desmetilvenlafaxina (ODV). La venlafaxina no modificó la farmacocinética del diazepam ni la del litio, ni alteró los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el diazepam. La venlafaxina no modificó la 2-hidroxilación, mediada por el sistema CYP2D6, de la imipramina o de su metabolito activo, desipramina, lo que indica que la venlafaxina no inhibe la isoenzima CYP2D6. Sin embargo, la coadministración de la venlafaxina redujo el aclaramiento renal de la 2-hidroxidesipramina. La imipramina inhibió parcialmente la formación, mediada por la isoenzima CYP2D6, de la ODV. Sin embargo, la concentración total de compuestos activos (venlafaxina más ODV) no se vio afectada por la administración concomitante de imipramina, y no se precisó ajuste de dosis. **Haloperidol** Venlafaxina administrada en condiciones establecidas sin cambios (75 mg dos veces al día) a 24 sujetos sanos disminuyó el aclaramiento de la dosis oral total (Cl/F) de una dosis única de 2 mg de haloperidol al 42%, lo que dió como resultado un incremento del 70% en el área bajo la curva de haloperidol. Además la Cmax de haloperidol aumentó un 88% cuando se coadministró con venlafaxina, pero el tiempo de vida media de eliminación de haloperidol (t1/2) no cambió. Se desconoce el mecanismo que pueda explicar este hallazgo. **Cimetidina** La cimetidina inhibió el metabolismo de primer paso de la venlafaxina, pero no ejerció efectos manifiestos sobre la formación o eliminación de ODV, que se presenta en cantidades mucho mayores en la circulación sistémica. Por tanto, no parece necesario el ajuste de dosis en la co-administración de VANDRAL Retard con cimetidina. La interacción podría ser más acusada en pacientes de edad avanzada o con disfunción hepática, por lo que en estos pacientes está indicada la monitorización clínica en el caso de administración de VANDRAL Retard con cimetidina. **Etanol** En la administración conjunta de VANDRAL y etanol (0,5 g/kg, una vez al día) a voluntarios sanos no se alteraron los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina, ODV y etanol. La administración de VANDRAL en régimen estable no potenció los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos sujetos cuando no recibieron venlafaxina. **Fármacos que inhiben la isoenzima CYP2D6** Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina es metabolizada a su metabolito activo, ODV, por la CYP2D6, la isoenzima que es responsable del polimorfismo genético observado en el metabolismo de numerosos antidepresivos. Por tanto, existe la posibilidad de una interacción medicamentosa entre VANDRAL Retard y los fármacos que inhiban el metabolismo de la CYP2D6. Las interacciones medicamentosas que reduzcan el metabolismo de la venlafaxina a ODV (ver, más arriba, los comentarios sobre la imipramina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las de su metabolito activo. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la venlafaxina en los sujetos en tratamiento concomitante con un inhibidor de la isoenzima CYP2D6 no diferiría de manera sustancial del perfil farmacocinético en los sujetos que sean malos metabolizadores por la CYP2D6 (ver METABOLISMO), por lo que no se precisa ajuste de dosis. **Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. CYP2D6.** Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Este hallazgo ha sido confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos comparando el efecto de la venlafaxina al de la fluoxetina en el metabolismo mediado por el CTP2D6 de dextrometorfano a dextrorfano, y en los estudios de interacción de fármacos en sujetos que reciben venlafaxina e imipramina y venlafaxina y risperidona. **CYP1A2.** La venlafaxina no inhibe CYP1A2 in vitro. Este hallazgo fue confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos en el que la venlafaxina no inhibió el metabolismo de la cafeína, un sustrato CYP1A2. **CYP2C19.** La venlafaxina no inhibe el metabolismo de diazepam que es metabolizado parcialmente por CYP2C19. Dado que las principales vías de eliminación de la venlafaxina se encuentran mediadas por las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4, no se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores de estas dos potentes isoenzimas. No obstante, no se han estudiado las interacciones derivadas de la administración concomitante de inhibidores de ambas vías metabólicas (CYP2D6 y CYP3A4) y venlafaxina. **Otras interacciones.** La venlafaxina y la ODV se fijan a las proteínas plasmáticas en un 27% y un 30%, respectivamente. Por tanto, no se preveen interacciones medicamentosas por su fijación a las proteínas. La evaluación retrospectiva de los pacientes tratados simultáneamente con VANDRAL y antihipertensivos o hipoglucemiantes en los ensayos clínicos, no aportó pruebas indicativas de incompatibilidad entre la venlafaxina y los antihipertensivos o hipoglucemiantes. **Otros antidepresivos** No se dispone de estudios clínicos en los que se evaluen las ventajas del uso combinado de VANDRAL Retard con otro antidepresivo. **Terapia electroconvulsivante (TEC).** No se han evaluado los beneficios derivados de la combinación de terapia electroconvulsivante y VANDRAL Retard. **Informes post-comercialización.** Se ha informado de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con efectos adversos que incluyen crisis epilépticas, después de la adición de venlafaxina. Se ha informado de incrementos del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial o INR cuando la venlafaxina fue administrada a pacientes que estaban recibiendo una terapia con warfarina. **4.6. Embarazo y lactancia.** Uso durante el embarazo. En un estudio de teratología en ratas, se administró venlafaxina por vía oral a dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 80 mg/kg/día se observó una fetotoxicidad caracterizada por un retraso del crecimiento, que podría deberse a la toxicidad materna causada por esta dosificación. Ninguna de las dosis administradas afectó a la supervivencia y al desarrollo morfológico de los fetos. En otro estudio de teratología en conejos, se administraron dosis de venlafaxina de hasta 90 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 90 mg/kg/día apareció una fetotoxicidad caracterizada por un ligero incremento de la resorción y de la pérdida fetal; estos efectos podrían correlacionarse con la toxicidad materna. En ninguna especie, sea cual fuere la dosificación, pudieron observarse efectos teratogénicos relacionados con la venlafaxina. No se ha establecido la seguridad de empleo de la venlafaxina en el embarazo humano. No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. **Uso durante la lactancia.** Se desconoce si la venlafaxina o sus metabolitos son excretados por la leche humana. No obstante, en los estudios preclínicos se comprobó que la venlafaxina y la ODV pasan a la leche materna. VANDRAL Retard no deberá administrarse durante el embarazo o durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial supere al posible riesgo. Deberá instruirse a las pacientes para que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o si tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que la venlafaxina no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben ser advertidos acerca de manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que el tratamiento no les está afectando negativamente en este sentido. **4.8. Reacciones adversas.** En los estudios controlados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes asociadas al empleo de VANDRAL o de VANDRAL Retard y no observadas con incidencia equivalente entre los pacientes correspondientes tratados con placebo, fueron: afectación de sistema nervioso, incluyendo mareo, sequedad de boca, insomnio, nerviosismo, temblor y somnolencia; afectación gastrointestinal, incluyendo anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos; y eyaculación/orgasmo anormales, sudoración, visión borrosa y astenia. La presentación de muchas de las reacciones adversas comunes se encontró relacionada con la dosis. Por lo general, las reacciones adversas disminuyeron en intensidad y frecuencia con la prosecución del tratamiento. En un total de 3.721 pacientes expuestos a la venlafaxina durante todos los ensayos clínicos efectuados en la pre-comercialización se comunicaron las reacciones adversas que se señalan a continuación. Se han incluido todas las reacciones comunicadas, salvo aquellas en las que la relación con el fármaco era remota. Además, si el término COSTART de una reacción determinada era tan general que no aportaba información, se sustituyó por un término más informativo. Aunque las reacciones comunicadas se produjeron durante el tratamiento con venlafaxina, no fueron necesariamente debidas a ella. Las reacciones se han clasificado por categorías de sistema orgánico y se presentan en orden de frecuencia decreciente, utilizando las siguientes definiciones: * las reacciones adversas frecuentes se definen como las producidas en una o más ocasiones en como mínimo 1/100 pacientes. * las reacciones adversas infrecuentes son las producidas en 1/100 a 1/1000 pacientes. * las reacciones raras son las producidas en menos de 1/1000 pacientes. * las reacciones producidas con una tasa del 3% o más se señalan con (1). * las reacciones no observadas con VANDRAL Retard se muestran en cursiva. **Generales** - Frecuentes: dolor abdominal,(1) lesión accidental,(1) astenia,(1) dolor lumbar,(1) dolor torácico, escalofríos, fiebre, síndrome gripal,(1) cefalea,(1) infección,(1) dolor de cuello, dolor(1); Infrecuentes: aumento del perímetro abdominal, reacción alérgica, dolor torácico subesternal, quiste, edema facial, edema generalizado, halitosis, efecto de resaca, hernia, lesión intencionada, malestar general, moniliasis, rigidez de cuello, dolor pélvico, reacción de fotosensibilidad; Raros: apendicitis, olor corporal, carcinoma, celulitis, úlcera, síndrome de retirada. **Sistema cardiovascular** - Frecuentes: hipertensión,(1) migraña, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación(1); Infrecuentes: angina pectoris, arritmia, bloqueo de rama, extrasistole, hipotensión, trastorno vascular periférico (fundamentalmente, pies fríos y/o manos frías), síncope; Raros: arteritis, bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, bradicardia, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatía, trastorno de la válvula mitral, infarto de miocardio, hemorragia subcutánea, palidez, bradicardia sinusal, tromboflebitis, vena varicosa, trastorno vascular. **Sistema digestivo** - Frecuentes: anorexia,(1) estreñimiento,(1) diarrea,(1) dispepsia,(1) eructación, flatulencia, aumento del apetito, náuseas,(1) vómitos(1); Infrecuentes: bruxismo, colitis, disfagia, edema de lengua, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, melena, moniliasis oral, estomatitis, úlcera gástrica, ulceración oral; Raros: queilitis, colecistitis, colelitiasis, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hepatitis, ileítis, ictericia, obstrucción intestinal, proctitis, aumento de la salivación, heces blandas, decoloración de lengua, úlcera duodenal, úlcera esofágica, síndrome de úlcera péptica. **Sistema endocrino** - Raros: bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, nódulo tiroideo, tiroiditis. **Sangre y sistema linfático** - Frecuentes: equimosis; Infrecuentes: trombocitemia, anemia, trombocitopenia, anomalía leucocitaria, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis; Raros: basofilia, cianosis, eosinofilia, anomalía eritrocitaria. **Metabólicos y nutricionales** - Frecuentes: aumento de peso, pérdida de peso; Infrecuentes: elevación de fosfatasa alcalina, aumento de la creatinina, diabetes mellitus, edema, glucosuria, hipercolesteremia, hiperglucemia, hiperlipemia, hiperuricemia, hipocaliemia, edema periférico, elevación de SGOT, sed; Raros: intolerancia al alcohol, bilirrubinemia, elevación del BUN, deshidratación, gota, hemocromatosis, hipercalcinuria, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia, reacción hipoglucémica, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, elevación de SGPT, uremia. **Sistema musculoesquelé tico** - Frecuentes: artralgias, mialgias; Infrecuentes: artritis, artrosis, dolor óseo, espolones óseos, bursitis, trastorno articular, calambres en piernas, miastenia, osteosclerosis, artritis reumatoide, tenosinovitis; Raros: osteoporosis. **Sistema nervioso** - Frecuentes: sueños anormales,(1) agitación,(1) amnesia, ansiedad,(1) confusión, despersonalización, depresión,(1) mareo,(1) sequedad de boca,(1) labilidad emocional, hipertonía,(1) hipoestesia, insomnio,(1) disminución de la libido, nerviosismo,(1) parestesias,(1) trastorno del sueño, somnolencia,(1) pensamiento anormal, temblor,(1) polaquiuria, retención urinaria, vértigo; Infrecuentes: apatía, ataxia, parestesias periorales, estimulación de SNC, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperestesia, hipercinesia, hipotonía, incoordinación, aumento de la libido, reacción maníaca, mioclonia, neuralgia, neuropatía, reacción paranoide, psicosis, depresión psicótica, lenguaje anormal, estupor, tortícolis, trismus, espasmos musculares; Raros: acatisia, acinesia, abuso del alcohol, afasia, bradicinesia, síndrome bucogloso, accidente cerbrovascular, pérdida de la consciencia, ideas delirantes, demencia, distonía, parálisis facial, marcha anormal, síndrome de Guillain-Barré, hipocinesia, neuritis, nistagmo, disminución de reflejos, aumento de reflejos. **Sistema respiratorio** - Frecuentes: bronquitis, aumento de tos, disnea, faringitis,(1) rinitis,(1) sinusitis,(1) bostezos; Infrecuentes: asma, congestión torácica, epistaxis, hiperventilación, laringismo, laringitis, neumonía, alteración de la voz; Raros: atelectasia, hemoptisis, hipo, hipoventilación, hipoxia, pleuresía, émbolo pulmonar, apnea del sueño, aumento del esputo. **Piel y anejos** - Frecuentes: prurito, erupción cutánea(1), sudoración(1); Infrecuentes: acné, alopecia, uñas quebradizas, dermatitis de contacto, piel seca, eczema, dermatitis fúngica, herpes simple, herpes zoster, hipertrofia cutánea, erupción maculopapular, psoriasis, urticaria; Raros: eritema nodoso, atrofia cutánea, dermatitis exfoliativa, dermatitis liquenoide, decoloración de pelo, decoloración cutánea, forunculosis, hirsutismo, leucoderma, erupción pustular, erupción vesiculoampollosa, seborrea. **Órganos sensoriales** - Frecuentes: visión anormal, anomalía de la acomodación,(1) dolor auricular, midriasis, perversión del gusto, tinnitus; Infrecuentes: catarata, conjuntivitis, diplopia, sequedad ocular, exoftalmos, dolor ocular, hiperacusia, otitis media, parosmia, fotofobia, pérdida del gusto, defecto del campo visual; Raros: blefaritis, cromaptosia, edema conjuntival, lesión córnea, sordera, glaucoma, hemorragia retiniana, hemorragia subconjuntival, queratitis, laberintitis, miosis, edema de papila, disminución del reflejo pupilar, otitis externa, escleritis. **Sistema urogenital** - Frecuentes: eyaculación anormal-hombre,(1) anorgasmia-hombre, anorgasmia-mujer, dismenorrea,(1) impotencia(1), trastorno menstrual, metrorragia, prostatitis, infección del tracto urinario, afectación de la micción, vaginitis; Infrecuentes: albuminuria, amenorrea, cistitis, disuria, hematuria, lactación en la mujer, leucorrea, menorragia, nocturna, orgasmo anormal-mujer, dolor vesical, dolor mamario, poliuria, pielonefritis, piuria, incontinencia urinaria, micción imperiosa, aumento del tamaño de fibromas, hemorragia vaginal, moniliasis vaginal; Raros: aborto, anuria, distensión mamaria, aumento mamario, mama fibroquística, cálculo renal, cristales de calcio en orina, cervicitis, quiste ovárico, erección prolongada, ginecomastia, hipomenorrea, función renal anormal, mastitis, menopausia, dolor renal, salpingitis, urolitiasis, hemorragia uterina, espasmo uterino. **Informes post-comercialización.** Desde la introducción en el mercado de VANDRAL comprimidos orales, se han recibido informes voluntarios de otros efectos adversos asociados temporalmente al uso de los mismos y que pueden no tener relación causal con el uso de VANDRAL comprimidos orales, incluyéndose entre ellos los siguientes: agranulocitosis, anafilaxis, anemia aplásica, catatonía, anomalías congénitas, incremento de la creatinin fosfoquinasa, tromboflebitis de venas profundas, delirio, anomalías EKG (tales como fibrilación auricular, bigeminismo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), necrosis epidérmica / síndrome de Stevens-Johnson, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesia tardía), efectos hepáticos (incluyendo elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (g-GT), necrosis o insuficiencia hepática e hígado graso), movimientos involuntarios, incremento de la deshidrogenasa láctica (LDH), síntomas semejantes al síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, síndrome serotoninérgico y sensaciones eléctricas tipo shock (en algunos casos, después de la discontinuación de VANDRAL o reducción de la dosis). Durante todos los ensayos clínicos en la pre-comercialización, el tratamiento con venlafaxina se asoció en algunos pacientes a una elevación de la presión arterial. Durante los ensayos de pre-comercialización, en los pacientes tratados con venlafaxina se observaron incrementos medios de la presión arterial diastólica en supino de aproximadamente 1 mm Hg, frente a unas disminuciones de aproximadamente 1 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con venlafaxina en todos los estudios de pre-comercialización, se consideró que el 2,2% presentaron unos aumentos de la presión arterial clínicamente significativos, frente a un 0,4% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios con VANDRAL, estos incrementos de la presión arterial estuvieron relacionados con la dosis. En general, los pacientes tratados con dosis £ 200 mg/día mostraron incrementos menores, mientras que, en un estudio de dosis seriadas a corto plazo, la dosis máxima (300-375 mg/día) produjo incrementos medios de las presiones arteriales en decúbito supino y diastólica de aproximadamente 4 mm Hg en la semana 4, y de 7 mm Hg, en la semana 6. La presencia de hipertensión tratada o la elevación de la presión arterial en situación basal, no pareció predisponer a los pacientes a incrementos adicionales de la presión arterial durante el tratamiento con venlafaxina. En pacientes tratados con dosis superiores a 200 mg/día pueden ser recomendables controles periódicos de la presión arterial. VANDRAL Retard no se ha evaluado ni utilizado en una cantidad apreciable de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o de cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos sistemáticamente de todos los estudios clínicos durante los ensayos efectuados con el producto. En un 1% de los pacientes tratados con venlafaxina en todos los ensayos de pre-comercialización se observaron anomalías electrocardiográficas clínicamente significativas, frente a un 0,2% en los pacientes tratados con placebo. En ninguno de los grupos se observaron anomalías clínicamente significativas de los intervalos PR, QRS o QTc. Durante el tratamiento con venlafaxina, la frecuencia cardíaca media se incrementó aproximadamente en 4 latidos/minuto. Durante todos los ensayos de pre-comercialización, se observó un aumento o pérdida de peso clínicamente significativo en menos del 1% de los pacientes tratados con venlafaxina. Mientras no hayan sido evaluados sistemáticamente en ensayos clínicos controlados los efectos de la discontinuación de VANDRAL Retard, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se producen durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de VANDRAL Retard reveló que los eventos con una incidencia de como mínimo el 3% con VANDRAL Retard y de como mínimo el doble de la incidencia observada con el placebo eran los siguientes: mareo, sequedad de boca, insomnio, náuseas, nerviosismo y sudoración. Además, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se producen durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de VANDRAL Retard reveló los 6 eventos siguientes que se produjeron con una incidencia de al menos el 5% y para los que la incidencia de VANDRAL fue de al menos 2 veces la incidencia del placebo: fatiga, dolor de cabeza, nauseas, mareos, trastornos del sueño y nerviosismo. También se registró un episodio hipomaniaco y de diarrea. La experiencia post-comercialización, informó de los siguientes síntomas tras la discontinuación, reducción de dosis o disminución de venlafaxina a diferentes niveles de dosis incluyendo también confusión, parestesias, vértigo y vómitos. Como es sabido, con la suspensión del tratamiento con antidepresivos pueden aparecer efectos debido a la privación, por lo que se recomienda reducir gradualmente la dosis de VANDRAL Retard y controlar al paciente. El período requerido para la discontinuación puede depender de la dosis, duración de la terapia y del paciente. (Véase POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN). **4.9 Sobredosis.** En los estudios de toxicología animal, los valores de la Dosis Letal 50 (DL50) de la venlafaxina por vía oral fueron equivalentes a 45-90 veces la dosis máxima recomendada en el hombre. Entre los pacientes tratados con VANDRAL Retard en los estudios de pre-comercialización se produjeron dos comunicaciones de sobredosificación aguda del producto, solo o en combinación con otros fármacos. Un paciente ingirió una combinación de 6 g de VANDRAL Retard y 2,5 mg de lorazepam; el paciente fue hospitalizado, recibió tratamiento sintomático y se recuperó sin efectos indeseados. El otro paciente tomó 2,85 g de VANDRAL Retard; este paciente aquejó parestesias en los cuatro miembros, pero se recuperó sin secuelas. En el marco de los ensayos clínicos en la pre-comercialización se dispuso de 14 informes de sobredosificación aguda de VANDRAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. La mayoría de los informes se referían a la ingestión de una dosis total de VANDRAL que no era más que varias veces superior a la dosis terapéutica habitual. En los 3 pacientes que habían ingerido las dosis más altas, se estimó que habían tomado, aproximadamente, 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no manifestaron síntomas. En el resto de los pacientes, el síntoma más frecuente fue la somnolencia. En el paciente que tomó 2,75 g de VANDRAL se observaron dos convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 mseg, frente a 405 mseg en situación basal. El paciente entró en coma, requiriendo maniobras de resucitación. En los otros 2 pacientes se observó una taquicardia sinusal de grado leve. En la experiencia post-comercialización, en caso de sobredosis de VANDRAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de consciencia (oscilando desde la somnolencia al coma) y convulsiones. Estos eventos fueron raros y, por lo común, se resolvieron espontáneamente. En la experiencia post comercialización, se ha informado de la muerte de pacientes que habían tomado sobredosis de VANDRAL, fundamentalmente cuando se tomó en combinación con alcohol o/y otros fármacos. **Tratamiento de la sobredosificación.** Debe asegurarse una permeabilidad suficiente de las vías respiratorias, oxigenación y ventilación. Se recomienda la monitorización del ritmo cardíaco y de los signos vitales, y el uso de medidas de soporte general y sintomáticas. Debería considerarse la conveniencia de administrar carbón activado, provocar el vómito o proceder a lavado gástrico. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina. La venlafaxina y la ODV no se consideran dializables, puesto que el aclaramiento por hemodiálisis de ambas sustancias es bajo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes** Celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. **6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente** Las cápsulas van envasadas en blisters. El contenido de los envases es: VANDRAL Retard 75 mg: Blisters de 30 cápsulas. VANDRAL Retard 150 mg: Blisters de 30 cápsulas **6.6 Instrucciones de uso/manipulación.** Las cápsulas de VANDRAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Wyeth-Orfi, S.A. San Sebastián de los Reyes (Madrid) **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN** VANDRAL-RETARD 75 mg. Nº Registro: 62.401 VANDRAL-RETARD 150 mg Nº Registro: 62.402 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** VANDRAL-RETARD 75 mg. 22 de Abril de 1999. VANDRAL-RETARD 150 mg. 22 de Abril de 1999. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo de 2001. **11. PRECIOS.** VANDRAL RETARD 75 mg, 30 caps.: PVL= 4.314 pts., 25.93 euros. PVP=6.619 pts., 39.78 euros. PVP IVA=6.884 pts., 41.37 euros. VANDRAL RETARD 150 mg, 30 caps.: PVL= 7.018 pts., 42.18 euros. PVP=10.767 pts., 64.71 euros. PVP IVA=11.198 pts., 67.30 euros. **12. BUZÓN DE FARMACOVIGILANCIA:** farmacovigilancia@labs.wyeth.com **13. DIRECCIÓN DE INTERNET:** www.wyeth.es

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

VANDRAL® Retard

VENLAFAXINA

doble acción

trastornos **depresión & ansiedad**

depresión

El primer y único antidepresivo aprobado en España en el tratamiento de la Ansiedad Generalizada*

ansiedad

Wyeth
Psiquiatría

* Ficha técnica de Vandral Retard.

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

EUROPEAN PSYCHIATRY
EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Summary

Vol. 9 - No. 1 - February 2002

REVIEW ARTICLE

Psychological autopsy studies - a review
E. T. Isometsä 11

ORIGINAL ARTICLES

Predictors of compliance with neuroleptic medication among in patients with schizophrenia: a discriminant function analysis
G. Donohoe, N. Owens, C. O'Donnell, T. Burke, L. Moore, A. Tobin, E. O'Callaghan 21

Perceptions of the real and the ideal ward atmosphere among trainees and staff before and after the introduction of new work rehabilitation model
M. Eklund, L. Hansson 30

Modelling suicide risk in affective disorders
A. P. Boardman, D. Healy 39

Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates?
Z. Rihmer 46

The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective
T. P. Laughren 51

SHORT COMMUNICATIONS

Gender and activation level in smokers
E. Daurignac, F. Pérez-Díaz, C. Grillon, R. Jouvent 58

Nefazodone may inhibit the metabolism of carbamazepine: three case reports
L. Roth, G. Bertschy 63

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

Dobupal
venlafaxina
Retard

EL TRATAMIENTO COMPLETO DE PRIMERA LÍNEA

Almirall Prodesfarma

https://doi.org/10.1017/S1134066500006901 Published online by Cambridge University Press

1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas - Venlafaxina (DCI) DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas - Venlafaxina (DCI) **2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Por cápsula: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas:Venlafaxina (DCI) (clorhidrato), 75 mg DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Venlafaxina (DCI) (clorhidrato), 150 mg. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** DOBUPAL Retard está indicado en el tratamiento de todos los tipos de depresión. Trastorno de ansiedad generalizada. **4.2. Posología y forma de administración:** Dosificación habitual: La dosis habitual recomendada, tanto para el tratamiento de la depresión como en el trastorno de ansiedad generalizada, es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. Forma de administración: Se recomienda ingerir DOBUPAL Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. DOBUPAL Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DOBUPAL Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con DOBUPAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática deben considerarse reducciones adicionales de la dosis. Pacientes de edad avanzada: No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. Uso en pediatría: No se ha establecido la inocuidad y eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y, por tanto, no se recomienda su empleo en este grupo de edad. Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado: Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con DOBUPAL Retard. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo (durante 6 ó más meses). DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo. Suspensión del tratamiento: En el caso de que DOBUPAL Retard, a la dosis de 150 mg/día o superior, se haya administrado durante más de 1 semana y se vaya a suspender, se recomienda por lo general reducir la dosis gradualmente, para minimizar el riesgo de los síntomas de interrupción del tratamiento. En pacientes tratados con DOBUPAL Retard durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de una semana. **4.3. Contraindicaciones:** DOBUPAL Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Inhibidores de la monoaminoxidasa. En casos en los que el tratamiento con venlafaxina se ha iniciado poco después de la suspensión de un IMAO o cuando se ha iniciado un IMAO poco después de la suspensión de la venlafaxina se han comunicado reacciones adversas, algunas de ellas graves. Las reacciones han comprendido: temblor, mioclonia, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareo, hipertermia con características que semejaban un síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. En el tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)/IMAO se han comunicado: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad de sistema nervioso autónomo con posibilidad de fluctuaciones rápidas de signos vitales, alteración del estado mental, incluyendo agitación extrema que progresa a delirio y coma, y características que semejaban un síndrome neuroléptico maligno. En el empleo concomitante con un antidepresivo tricíclico/IMAO se han comunicado hipertermia severa y convulsiones, en ocasiones de desenlace fatal. Dadas estas reacciones, así como las interacciones graves y en ocasiones de desenlace fatal, que se han comunicado en la administración concomitante o inmediatamente consecutiva de un IMAO y de otros antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a las de la venlafaxina, no debe administrarse DOBUPAL Retard en combinación con un IMAO o antes de trascurridos como mínimo 14 días de la suspensión del IMAO. Se recomienda un período mínimo de 7 días entre la suspensión del tratamiento con DOBUPAL Retard y el inicio del tratamiento con un IMAO. La recomendación anterior con relación al tiempo específico entre la discontinuación del tratamiento con un IMAO y el inicio de la terapia con DOBUPAL están basadas en consideraciones con IMAOs irreversibles. El tiempo requerido entre la discontinuación de un IMAO reversible, moclobemida, y el inicio de la terapia con DOBUPAL puede ser menos de 14 días. Sin embargo, dado el riesgo de reacciones adversas descritas antes para los IMAOs, debe asegurarse un período de descanso cuando se cambia a un paciente de moclobemida a DOBUPAL. En la consideración de un adecuado período de descanso deben tenerse en cuenta las propiedades farmacológicas de la moclobemida y la evaluación clínica del paciente individual. Erupciones y posibles reacciones alérgicas: En todos los ensayos clínicos efectuados con venlafaxina durante la pre-comercialización, un 3% de los pacientes tratados con venlafaxina sufrieron erupciones cutáneas. Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico si se les presenta una erupción, urticaria o fenómenos alérgicos relacionados. Uso en insuficiencia renal o hepática: En los pacientes con insuficiencia renal o con cirrosis hepática moderada o grave, disminuyeron el aclaramiento de venlafaxina y de su metabolito activo, prolongando en consecuencia las vidas medias de eliminación de estas sustancias. En estos casos puede ser necesaria la administración de una dosis menor. DOBUPAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, debe utilizarse con precaución en tales pacientes. En raras ocasiones, se han comunicado casos de hiponatremia en el tratamiento con antidepresivos, incluidos los ISRS, por lo común en sujetos de edad avanzada y en pacientes en tratamiento con diuréticos o con depleción de volumen por otra causa. Con venlafaxina se han comunicado raros casos de hiponatremia, por lo común en pacientes de edad avanzada, que se han resuelto tras la suspensión del tratamiento. Epilepsia: En todos los ensayos con venlafaxina en la depresión llevados a cabo en la pre-comercialización, se comunicaron convulsiones en el 0,2% de todos los pacientes tratados con este fármaco. No se produjeron convulsiones en los pacientes tratados con DOBUPAL Retard. Todos los pacientes con desarrollo de convulsiones se recuperaron posteriormente. DOBUPAL Retard, al igual que todos los antidepresivos, deberá administrarse con precaución en los pacientes con historia de crisis convulsivas. La administración de DOBUPAL Retard deberá suspenderse en todo paciente que desarrolle convulsiones. Adicción: Los estudios clínicos no han mostrado signos de adicción al medicamento, desarrollo de tolerancia o incremento de la dosis en función del tiempo de tratamiento. Sin embargo, los médicos deben evaluar en sus pacientes los antecedentes de abuso de medicamentos y, controlar si presentan signos de empleo erróneo o abuso de DOBUPAL Retard; por ejemplo: desarrollo de tolerancia, incremento escalonado de la dosis o comportamiento de adicción al medicamento. Suicidio: En todos los pacientes deprimidos debe considerarse el riesgo de suicidio. Las prescripciones de DOBUPAL Retard deben hacerse por la mínima cantidad de cápsulas compatible con el tratamiento adecuado del paciente, para reducir la posibilidad de una sobredosificación. **4.5.Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Inhibidores de la monoaminoxidasa: El uso concomitante con inhibidores de la MAO esta contraindicado. Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo". Fármacos activos sobre el S.N.C. No se ha valorado sistemáticamente el riesgo del empleo de la venlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos de litio, imipramina y diazepam. Por consiguiente, se recomienda adoptar precauciones en caso de administración concomitante de DOBUPAL Retard con este tipo de fármacos. Cuando venlafaxina y diazepam o venlafaxina y litio se administraron conjuntamente a voluntarios sanos, no se observaron alteraciones de los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina y de O-desmetilvenlafaxina (ODV). La venlafaxina no modificó la farmacocinética del diazepam ni la del litio, ni alteró los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el diazepam. La venlafaxina no modificó la 2-hidroxilación, mediada por el sistema CYP2D6, de la imipramina o de su metabolito activo, desimipramina, lo que indica que la venlafaxina no inhibe la isoenzima CYP2D6. Sin embargo, la coadministración de la venlafaxina redujo el aclaramiento renal de la 2-hidroxidesimipramina. La imipramina inhibió parcialmente la formación, mediada por la isoenzima CYP2D6, de la ODV. Sin embargo, la concentración total de compuestos activos (venlafaxina más ODV) no se vio afectada por la administración concomitante de imipramina, y no se precisó ajuste de dosis. HaloperidolVenlafaxina administrada en condiciones establecidas sin cambio (75 mg dos veces al día) a 24 sujetos sanos disminuyó el aclaramiento de la dosis oral total (Cl/F) de una dosis única de 2 mg de haloperidol al 42%, lo que dio como resultado un incremento del 70% en el área bajo la curva de haloperidol. Además la Cmax de haloperidol aumentó un 88% cuando se coadministró con venlafaxina, pero el tiempo de vida media de eliminación de haloperidol (t1/2) no cambió. Se desconoce el mecanismo que pueda explicar este hallazgo. Cimetidina: La cimetidina inhibió el metabolismo de primer paso de la venlafaxina, pero no ejerció efectos manifiestos sobre la formación o eliminación de ODV, que se presenta en cantidades mucho mayores en la circulación sistémica. Por tanto, no parece necesario el ajuste de dosis en la co-administración de DOBUPAL Retard con cimetidina. La interacción podría ser más acusada en pacientes de edad avanzada o con disfunción hepática, por lo que en estos pacientes está indicada la monitorización clínica en el caso de administración de DOBUPAL Retard con cimetidina. Etanol: En la administración conjunta de DOBUPAL y etanol (0,5 g/kg, una vez al día) a voluntarios sanos no se alteraron los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina, ODV y etanol. La administración de DOBUPAL en régimen estable no potenció los efectos psicomotores y psicométricos inducidos por el etanol en estos mismos sujetos cuando no recibieron venlafaxina. Fármacos que inhiben la isoenzima CYP2D6: Los estudios in vitro e in vivo indican que la venlafaxina es metabolizada a su metabolito activo, ODV, por la CYP2D6, la isoenzima que es responsable del polimorfismo genético observado en el metabolismo de numerosos antidepresivos. Por tanto, existe la posibilidad de una interacción medicamentosa entre DOBUPAL Retard y los fármacos que inhiban el metabolismo de la CYP2D6. Las interacciones medicamentosas que reduzcan el metabolismo de la venlafaxina a ODV (ver, más arriba, los comentarios sobre la imipramina) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y reducir las de su metabolito activo. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la venlafaxina en los sujetos en tratamiento concomitante con un inhibidor de la isoenzima CYP2D6 no diferiría de manera sustancial del perfil farmacocinético en los sujetos que sean malos metabolizadores por la CYP2D6 (ver Metabolismo), por lo que no se precisa ajuste de dosis. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6: Los estudios in vitro indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Este hallazgo ha sido confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos comparando el efecto de la venlafaxina al de la fluoxetina en el metabolismo mediado por el CTP2D6 de dextrometorfano a dextrorfano, y en los estudios de interacción de fármacos en sujetos que reciben venlafaxina e imioramina y venlafaxina y risperidona. CYP1A2 La venlafaxina no inhibe CYP1A2 in vitro. Este hallazgo fue confirmado en un estudio clínico de interacción de fármacos en el que la venlafaxina no inhibió el metabolismo de la cafeína, un sustrato CYP1A2. CYP2C19: La venlafaxina no inhibe el metabolismo de diazepam que es metabolizado parcialmente por CYP2C19. Dado que las principales vías de eliminación de la venlafaxina se encuentran mediadas por las isoenzimas CYP2D6 Y CYP3A4, no se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores de estas dos potentes isoenzimas. No obstante, no se han estudiado las interacciones derivadas de la administración concomitante de inhibidores de ambas vías metabólicas (CYP2D6 y CYP3A4) y venlafaxina. Otras interacciones: La venlafaxina y la ODV se fijan a las proteínas plasmáticas en un 27% y un 30%, respectivamente. Por tanto, no se prevén interacciones medicamentosas por su fijación a las proteínas. La evaluación retrospectiva de los pacientes tratados simultáneamente con DOBUPAL y antihipertensivos o hipoglucemiantes en los ensayos clínicos, no aportó pruebas indicativas de incompatibilidad entre la venlafaxina y los antihipertensivos o hipoglucemiantes. Otros antidepresivos: No se dispone de estudios clínicos en los que se evalúen las ventajas del uso combinado de DOBUPAL Retard con otro antidepresivo. Terapia electroconvulsivante (TEC): No se han evaluado los beneficios derivados de la combinación de terapia electroconvulsivante y DOBUPAL Retard. Informes post-comercialización: Se ha informado de niveles elevados de clozapina que fueron asociados temporalmente con efectos adversos que incluyen ataques epilépticos, después de la adición de venlafaxina. Se ha informado de incrementos del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial o INR cuando la venlafaxina fue administrada a pacientes que estaban recibiendo una terapia con warfarina. **4.6.Embarazo y lactancia: Uso durante el embarazo:** En un estudio de teratología en ratas, se administró venlafaxina por vía oral a dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente 11 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 80 mg/kg/día se observó una fetotoxicidad caracterizada por un retraso del crecimiento, que podría deberse a la toxicidad materna causada por esta dosificación. Ninguna de las dosis administradas afectó a la supervivencia y al desarrollo morfológico de los fetos. En otro estudio de teratología en conejos, se administraron dosis de venlafaxina de hasta 90 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la dosis máxima recomendada para el hombre). Con la dosis de 90 mg/kg/día apareció una fetotoxicidad caracterizada por un ligero incremento de la resorción y de la pérdida fetal; estos efectos podrían correlacionarse con la toxicidad materna. En ninguna especie, sea cual fuere la dosificación, pudieron observarse efectos teratogénicos relacionados con la venlafaxina. No se ha establecido la seguridad de empleo de la venlafaxina en el embarazo humano. No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. Uso durante la lactancia: Se desconoce si la venlafaxina o sus metabolitos son excretados por la leche humana. No obstante, en los estudios preclínicos se comprobó que la venlafaxina y la ODV pasan a la leche materna. DOBUPAL Retard no deberá administrarse durante el embarazo o durante la lactancia, a menos que el beneficio potencial supere al posible riesgo. Deberá instruirse a las pacientes para que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o si tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que la venlafaxina no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben ser advertidos acerca de manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que el tratamiento no les está afectando negativamente en este sentido. **4.8. Reacciones Adversas:** En los estudios controlados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes asociadas al empleo de DOBUPAL o de DOBUPAL Retard y no observadas con incidencia equivalente entre los pacientes correspondientes tratados con placebo, fueron: afectación de sistema nervioso, incluyendo mareo, sequedad de boca, insomnio, nerviosismo, temblor y somnolencia; afectación gastrointestinal, incluyendo anorexia, estreñimiento, náuseas y vómitos; y eyaculación/orgasmo anormales, sudoración, visión borrosa y astenia. La presentación de muchas de las reacciones adversas comunes se encontró relacionada con la dosis. Por lo general, las reacciones adversas disminuyeron en intensidad y frecuencia con la prosecución del tratamiento. En un total de 3.721 pacientes expuestos a la venlafaxina durante todos los ensayos clínicos efectuados en la pre-comercialización, se comunicaron las reacciones adversas que se señalan a continuación. Se han incluido todas las reacciones comunicadas, salvo aquellas en las que la relación con el fármaco era remota. Además, si el término COSTART de una reacción determinada era tan general que no aportaba información, se sustituyó por un término más informativo. Aunque las reacciones comunicadas se produjeron durante el tratamiento con venlafaxina, no fueron necesariamente debidas a ella. Las reacciones se han clasificado por categorías de sistema orgánico y se presentan: *las reacciones adversas frecuentes que se definen como las producidas en una o más ocasiones en como mínimo 1/100 pacientes.*las reacciones producidas con una tasa del 3% o más se señalan con (1).Generales - dolor abdominal(1), lesión accidental(1), astenia(1), dolor lumbar(1), dolor torácico, escalofríos, fiebre, síndrome gripal(1), cefalea(1), infección(1), dolor de cuello, dolor(1). Sistema cardiovascular - hipertensión(1), migraña, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación(1). Sistema digestivo - anorexia(1), estreñimiento(1), diarrea(1), dispepsia(1), eructación, flatulencia, aumento del apetito, náuseas(1), vómitos(1). Sangre y sistema linfático - equimosis. Metabólicos y nutricionales - aumento de peso, pérdida de peso. Sistema musculoesquelético - artralgias, mialgias. Sistema nervioso - sueños anormales(1), agitación(1), amnesia, ansiedad(1), confusión, despersonalización, depresión(1), mareo(1), sequedad de boca(1), labilidad emocional, hipertonía(1), hipoestesia, insomnio(1), disminución de la líbido, nerviosismo(1), parestesias(1), trastorno del sueño, somnolencia(1), pensamiento anormal, temblor(1), polaquiuria, retención urinaria, vértigo. Sistema respiratorio - bronquitis, aumento de tos, disnea, faringitis(1), rinitis(1), sinusitis(1), bostezos. Piel y anexos - prurito, erupción cutánea(1) , sudoración (1). Órganos sensoriales - visión anormal, anomalía de la acomodación(1), dolor auricular, midriasis, perversión del gusto, tinnitus. Sistema urogenital - eyaculación anormal-hombre(1), anorgasmia-hombre, anorgasmia-mujer, dismenorrea(1), impotencia(1), trastorno menstrual, metrorragia, prostatitis, infección del tracto urinario, afectación de la micción, vaginitis. Informes post-comercializaciónDesde la introducción en el mercado de DOBUPAL comprimidos orales, se han recibido informes voluntarios de otros efectos adversos asociados temporalmente al uso de los mismos y que pueden no tener relación causal con el uso de DOBUPAL comprimidos orales, incluyéndose entre ellos los siguientes: agranulocitosis, anafilaxis, anemia plástica, catatonia, anomalías congénitas, incremento de la fosfoquinasa cretona, tromboflebitis de venas profundas, delirium, anomalías EKG (tales como fibrilación atrial, bigeminismo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), necrosis epidérmica / síndrome de Stevens-Johnson, síntomas extrapiramidales (incluyendo disquinesia tardía), efectos hepáticos (incluyendo elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (CGT), necrosis o insuficiencia hepática e hígado graso), movimientos involuntarios, incremento de la deshidrogenasa láctica (LDH), efectos como los del síndrome maligno neuroléptico, pancreatitis, pánico, aumento de la prolactina, insuficiencia renal, síndrome de serotonina y sensaciones eléctricas de choque (en algunos casos, después de la discontinuación de DOBUPAL o reducción de la dosis). Durante todos los ensayos clínicos en la pre-comercialización, el tratamiento con venlafaxina se asoció en algunos pacientes a una elevación de la presión arterial: incrementos medios de la presión arterial diastólica en supino de aproximadamente 1 mm Hg, frente a unas disminuciones de aproximadamente 1 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con venlafaxina en todos los estudios de pre-comercialización, se consideró que el 2,2% presentaron unos aumentos de la presión arterial clínicamente significativos, frente a un 0,4% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios con DOBUPAL, estos incrementos de la presión arterial estuvieron relacionados con la dosis. En general, los pacientes tratados con dosis 200 mg/día mostraron incrementos menores, mientras que, en un estudio de dosis seriadas a corto plazo, la dosis máxima (300-375 mg/día) produjo incrementos medios de las presiones arteriales en decúbito supino y diastólica de aproximadamente 4 mm Hg en la semana 4, y de 7 mm Hg, en la semana 6. La presencia de hipertensión tratada o la elevación de la presión arterial en situación basal, no pareció predisponer a los pacientes a incrementos adicionales de la presión arterial durante el tratamiento con venlafaxina. En pacientes tratados con dosis superiores a 200 mg/día pueden ser recomendables controles periódicos de la presión arterial. DOBUPAL Retard no se ha evaluado ni utilizado en una cantidad apreciable de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o de cardiopatía inestable. Estos pacientes fueron excluidos sistemáticamente de todos los estudios clínicos durante los ensayos efectuados con el producto. En un 1% de los pacientes tratados con venlafaxina en todos los ensayos de pre-comercialización se observaron anomalías electrocardiográficas clínicamente significativas, frente a un 0,2% en los pacientes tratados con placebo. En ninguno de los grupos se observaron anomalías clínicamente significativas de los intervalos PR, QRS o QTc. Durante el tratamiento con venlafaxina, la frecuencia cardíaca media se incrementó aproximadamente en 4 latidos/minuto. Durante todos los ensayos de pre-comercialización, se observó un aumento o pérdida de peso clínicamente significativo en menos del 1% de los pacientes tratados con venlafaxina. Mientras no hayan sido evaluados sistemáticamente en ensayos clínicos controlados los efectos de la discontinuación de DOBUPAL Retard, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se producen durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de DOBUPAL Retard reveló que los eventos con una incidencia de como mínimo el 3 % con DOBUPAL Retard y de como mínimo el doble de la incidencia observada con el placebo eran los siguientes: mareo, sequedad de boca, insomnio, náuseas, nerviosismo y sudoración. Además, un análisis retrospectivo de los nuevos eventos que se producen durante la reducción de la dosis o tras la suspensión de DOBUPAL Retard reveló los 6 eventos siguientes que se produjeron con una incidencia de al menos el 5 % y para los que la incidencia de DOBUPAL fue de al menos 2 veces la incidencia del placebo: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, mareos, perturbaciones del sueño y nerviosismo. También se registró un episodio de hipomaníaco y de diarrea. La experiencia post-comercialización, informó de los siguientes síntomas tras la discontinuación, reducción de dosis o disminución de venlafaxina a diferentes niveles de dosis incluyendo también confusión, parestesias, vértigo y vómitos. Como es sabido, con la suspensión del tratamiento con antidepresivos pueden aparecer efectos debido a la privación, por lo que se recomienda reducir gradualmente la dosis de DOBUPAL Retard y controlar al paciente. El periodo requerido para la discontinuación puede depender de la dosis, duración de la terapia y el paciente. (Véase Posología y método de administración) **4.9. Sobredosificación:** En los estudios de toxicología animal, los valores de la Dosis Letal 50 (DL50) de la venlafaxina por vía oral fueron equivalentes a 45-90 veces la dosis máxima recomendada en el hombre. Entre los pacientes tratados con DOBUPAL Retard en los estudios de pre-comercialización, se produjeron dos comunicaciones de sobredosificación aguda del producto, solo o en combinación con otros fármacos. Un paciente ingirió una combinación de 6 g de DOBUPAL Retard y 2,5 mg de lorazepam; el paciente fue hospitalizado, recibió tratamiento sintomático y se recuperó sin efectos indeseados. El otro paciente tomó 2,85 g de DOBUPAL Retard; este paciente aquejó parestesias en los cuatro miembros, pero se recuperó sin secuelas. En el marco de los ensayos clínicos en la pre-comercialización, se dispuso de 14 informes de sobredosificación aguda de DOBUPAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. La mayoría de los informes se referían a la ingestión de una dosis total de DOBUPAL que no era más que varias veces superior a la dosis terapéutica habitual. En los 3 pacientes que habían ingerido las dosis más altas, se estimó que habían tomado, aproximadamente, 6,75 g, 2,75 g y 2,5 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no manifestaron síntomas. En el resto de los pacientes, el síntoma más frecuente fue la somnolencia. En el paciente que tomó 2,75 g de DOBUPAL se observaron dos convulsiones generalizadas y una prolongación del QTc a 500 mseg, frente a 405 mseg en situación basal. El paciente entró en coma, requiriendo maniobras de resucitación. En los otros 2 pacientes se observó una taquicardia sinusal de grado leve. En la experiencia post-comercialización, en caso de sobredosis de DOBUPAL, solo o en combinación con otros fármacos y/o alcohol, se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusal y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de consciencia (oscilando desde la somnolencia al coma) y convulsiones. Estos eventos fueron raros y, por lo común, se resolvieron espontáneamente. En la experiencia post-comercialización, se ha informado de la muerte de pacientes que habían tomado sobredosis de DOBUPAL, fundamentalmente cuando se tomó en combinación con alcohol y/o otros fármacos. Tratamiento de la sobredosificación: Debe asegurarse una permeabilidad suficiente de las vías respiratorias, oxigenación y ventilación. Se recomienda la monitorización del ritmo cardíaco y de los signos vitales, y el uso de medidas de soporte general y sintomáticas. Debería considerarse la conveniencia de administrar carbón activado, provocar el vómito o proceder a lavado gástrico. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina. La venlafaxina y la ODV no se consideran dializables, puesto que el aclaramiento por hemodiálisis de ambas sustancias es bajo. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Relación de excipientes:** Celulosa microcristalinaEtil celulosaHidroxipropil metilcelulosa **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Período de validez:** Dos años. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Las cápsulas van envasadas en blisters. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulasDOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulas **5.6. Instrucciones de uso/manipulación:** Las cápsulas de DOBUPAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. **5.7. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización:** ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA. **5.8. Números de autorización de comercialización:** DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: 62.420. DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: 62.421. **6. Presentación y PVP:** DOBUPAL Retard 75 mg 30 Cápsulas: 6.884 PVP.IVA4% (41,37 €).DOBUPAL Retard 150 mg 30 Cápsulas: 11.332 PVP.IVA4% (68,10 €). Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. Fecha de elaboración: Septiembre 2001. Los datos personales necesarios para poderle entregar este material promocional están recogidos en un fichero cuyo responsable es Almirall Prodesfarma, S.A., que los utilizará para la gestión comercial únicamente interna. Usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición simplemente escribiendo a Almirall Prodesfarma, S.A. Ronda General Mitre, 151. 08022 – Barcelona.

Bibliografía: 1. Ian Nicol Ferrier, B. Sc (Hon), F.R.C.P, F.R.C. Psych., M.D. (Hon). Tratamiento de la Depresión: ¿es suficiente la mejoría?. J Clin Psychiatry 1999; 60 Supl. 6: 10-14. **2**. Thase ME. Defining remission in patients treated with antidepressants. J Clin Psychiatry 1999; 60(22): 3-6.

https://doi.org/10.1017/S1754068500008901 Published online by Cambridge University Press