

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 10
Número 1
FEBRERO
2003

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 11 **Estudio epidemiológico del suicidio en la República de Croacia: comparación de los períodos de guerra y posguerra y las áreas afectadas directa e indirectamente por la contienda**
M. Grubišić-Illić, et al
- 20 **Depresión en la enfermedad de Alzheimer: ¿hay una relación temporal entre el comienzo de la depresión y el inicio de la demencia?**
R. Heun, et al
- 28 **Autoestima, adaptación social y suicidalidad en los trastornos afectivos**
E. G. Daskalopoulou, et al
- 38 **Episodios maníacos: el coste directo de un período de tres meses posterior a la hospitalización**
J. P. Olié, et al
- 51 **COMUNICACIÓN BREVE**
Desarrollo de claves asociadas al alcohol y activación cerebral inducida por claves en alcohólicos
J. Wrase, et al
- 58 **INFORMES CLÍNICOS**
Hipomanía asociada a quetiapina y relacionada con la dosis en una mujer con esquizofrenia
M. Atmaca, et al
- 60 **Acatisia nocturna de comienzo diferido debido a risperidona y levomepromacina: un informe clínico**
E. Shimizu, et al

saned
SANIDAD EDICIONES

Ahora puede ver

la diferencia con

ZELDOX[®]

(ziprasidona HCl)



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



pfizer

LA VIDA POR DELANTE

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

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

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

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

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

¿NO LO ENCUENTRA?

Búsquelo en el Directorio Médico Español



La más completa y actualizada base de datos que alberga información referente a todos los recursos nacionales, accesibles a través de Internet, que están relacionados con la Medicina y la Sanidad.

El DiME presenta la información sencillamente estructurada, aunque también ofrece la posibilidad de usar su potente motor de búsqueda, herramienta de inestimable ayuda para quienes prefieren realizar búsquedas más selectivas y dirigidas, ya sea por medio de una simple palabra clave o utilizando las intuitivas propiedades avanzadas de que dispone.

Toda la información en

EL MEDICO interactivo
DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD

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

Organosistema	Muy comunes (>1/10)	Comunes (>1/10, <1/10)	Poco comunes (>1/100, <1/100)	Raros (>1/1000, <1/1000)
Organsmo en general		Astena, dolor de cabeza	Dolor	Reacción alérgica, fiebre
Cardiovascular			Hipertensión postural, lipotimia	Migraña
Digestivo		Extrínseco: sequedad de boca, dispepsia, aumento de la secreción, náuseas, vómitos	Fatiga	Edema en la lengua
Hematológico y linfático				Eosinofilia
Metabólico y nutricional				Señal de incremento de la bilirrubina, hipertrigliceridemia
Musculo-esquelético			Alteraciones en las articulaciones, cambios en las piernas	Malgia, mialgia
Nervioso	Somnolencia	Aglación, ataxia, mareo, disonía, síndrome atropinéxico, letargia, temblor	Parosmia en suero, dificultad para tragar, parosmia, trastorno del habla, discinesia tardía	Sueños anormales, marcha anormal, acinesia, alucinaciones, neuritis, parálisis, vértigo
Respiratorio			Rinitis	
Piel y anexos			Eriopexia maculopapular, erupción, urticaria	Pronosis, alteraciones en la piel
Organos de los sentidos		Visión anormal		Amblipia, conjuntivitis, sequedad ocular
Urogenital				Disuria, ginecomastia, distensión uretral, incontinencia urinaria

EUROPEAN PSYCHIATRY

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

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

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

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

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

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

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

Consejo Editorial

Arango, Celso, *Madrid, Spain*
Bellivier, Franck, *Créteil, France*
Bertschy, Gilles, *Geneva, Switzerland*
Biver, Françoise, *Brussels, Belgium*
Bolton, Patrick, *Cambridge, UK*
Cloos J.M., *Luxembourg, Luxembourg*
Craddock, Nick, *Birmingham, UK*
Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*
D'Amato, Thierry, *Lyon, France*
Deuschle, Michael, *Mannheim, Germany*
Dollfus, Sonia, *Caen, France*
Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*
Falkai, Peter, *Bonn, Germany*
Frangou, Sophia, *London, UK*
Franke, Petra, *Bonn, Germany*
Galderisi, Silvana, *Napoli, Italy*
Gillberg, Christopher, *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, Ladislav, *Hradec Kralove, Czech Republic*
Huron, Caroline, *Paris, France*
Krebs, Marie-Odile, *Paris, France*
Kugener, Thomas, *Innsbruck, Austria*
Licht, Rasmus Wentzer, *Risskov, Denmark*
Lieb, Roselind, *Munich, Germany*
Mallet, Luc, *Paris, France*
Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*
McGuire, Philip, *London, UK*
Mico, Juan Antonio, *Cádiz, Spain*
Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*
Montelcone, Palmiero, *Napoli, Italy*
Motlova, Lucie, *Prague, Czech Republic*
Nyberg, Svante, *Stockholm, Sweden*
O'Callaghan, Eadbhard, *Dublin, Ireland*
O'Keane, Veronica, *Dublin, Ireland*
Papezova, Hana, *Prague, Czech Republic*

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

Association of European Psychiatrists

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

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

Director de la Edición Española: C. Ballús

saned
SANIDAD EDICIONES

Sanidad y Ediciones (SANED, S.L.). C/ Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: (91) 749 95 06. saned@medynet.com
Ramon Turró, 91. 08005 BARCELONA. Telf.: (93) 320 93 30. sanedb@medynet.com
Suscripciones: SANED, S.L. Capitán Haya, 60. 28020 MADRID. Telf.: 91 749 95 00
España: Ordinario: 68€. Institución: 84€
Extranjero: Comunidad Europea: 104€. Resto de países: 130€.

Publicación Bimensual (8 números al año).

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

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

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

Difusión controlada por 

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Sumario

Vol. 10 - Núm. 1 - Febrero 2003

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estudio epidemiológico del suicidio en la República de Croacia: comparación de los períodos de guerra y posguerra y las áreas afectadas directa e indirectamente por la contienda

M. Grubišić-Illić, D. Kozarić-Kovačić, F. Grubišić, Z. Kovačić 11

Depresión en la enfermedad de Alzheimer: ¿hay una relación temporal entre el comienzo de la depresión y el inicio de la demencia?

R. Heun, M. Kockler, U. Ptak 20

Autoestima, adaptación social y suicidalidad en los trastornos afectivos

E. G. Daskalopoulou, D. G. Dikeos, G. N. Papadimitriou, D. Souery, S. Blairy, I. Massat, J. Mendlewicz, C. N. Stefanis 28

Episodios maníacos: el coste directo de un período de tres meses posterior a la hospitalización

J. P. Olié, E. Lévy 38

COMUNICACIÓN BREVE

Desarrollo de claves asociadas al alcohol y activación cerebral inducida por claves en alcohólicos

J. Wrase, S. M. Grüsser, S. Klein, C. Diener, D. Hermann, H. Flor, K. Mann, D. F. Braus, A. Heinz 51

INFORMES CLÍNICOS

Hipomanía asociada a quetiapina y relacionada con la dosis en una mujer con esquizofrenia

M. Atmaca, M. Kuloglu, A. Buyukbayram, E. Tezcan 58

Acatisia nocturna de comienzo diferido debido a risperidona y levomepromacina: un informe clínico

E. Shimizu, H. Watanabe, M. Iyo 60

EN NEUROPATÍAS, SEGURIDAD ES VIVIR SIN RIESGO.

GABAPENTINA COMBINO PHARM EFG

La 1ª Gabapentina EFG del mercado

- ◆ Dolor neuropático
- ◆ Epilepsia



Presentación

PVP IVA €

300 mg, 90 cápsulas

48,35

* PVL

400 mg, 90 cápsulas

50,13



www.combino-pharm.es

CONÓZCANOS

COMBINO  PHARM
Calidad por Principio

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Summary

Vol. 10 - No. 1 - February 2003

ORIGINAL ARTICLES

Epidemiological study of suicide in the Republic of Croatia: comparison of war and post-war periods and areas directly and indirectly affected by war

M. Grubišić-Illić, D. Kozarić-Kovačić, F. Grubišić, Z. Kovačić 11

Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia?

R. Heun, M. Kockler, U. Ptak 20

Self-esteem, social adjustment and suicidality in affective disorders

E. G. Daskalopoulou, D. G. Dikeos, G. N. Papadimitriou, D. Souery, S. Blairy, I. Massat, J. Mendlewicz, C. N. Stefanis 28

Manic episodes: the direct cost of a three-month following hospitalisation

J. P. Olié, E. Lévy 38

SHORT COMMUNICATION

Development of alcohol-associated cues and cue-induced lorain activation in alcoholics

J. Wrase, S. M. Grüsser, S. Klein, C. Diener, D. Hermann, H. Flor, K. Mann, D. F. Braus, A. Heinz 51

INFORM CLINICS

Quetiapine-associated and dose-related hypomania in a woman with schizophrenia

M. Atmaca, M. Kuloglu, A. Buyukbayram, E. Tezcan 58

Delayed-onset nocturnal akathisia due to risperidone and levomepromazine: a case report

E. Shimizu, H. Watanabe, M. Iyo 60



MUY PRONTO VA A TENER UN **FLAS**



MIRTAZAPINA
REXER[®]30

REXER®. Comprimidos con cubierta pelicular, con 30 mg de mirtazapina. **Indicaciones:** Episodio de depresión mayor. **Posología y forma de administración:** Vía oral, tragar con o sin líquido, sin masticar. Adultos: La dosis inicial puede ser 15 ó 30 mg/día. La dosis eficaz suele estar entre 15 y 45 mg/día. Ancianos: La dosis recomendada es la misma que para los adultos, pero el aumento de dosis debe realizarse bajo supervisión. Niños: No se ha determinado la eficacia y seguridad de REXER® en niños. Tener en cuenta que el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Mirtazapina tiene una semivida de 20-40 horas, por lo que puede administrarse como dosis única, preferiblemente antes de acostarse. También puede administrarse en dos subdosis divididas a partes-iguales durante la jornada (mañana y noche). Es recomendable continuar el tratamiento durante 4-6 meses más desde la ausencia de síntomas y puede finalizarse gradualmente. El tratamiento con dosis adecuada deberá proporcionar respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en otras 2-4 semanas, deberá abandonarse el tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la mirtazapina. **Advertencias y precauciones:** Durante el tratamiento con muchos antidepresivos se ha descrito depresión de la médula ósea, que suele evidenciarse como granulocitopenia o agranulocitosis, casi siempre aparece después de 4-6 semanas, siendo en general reversible una vez suspendido el tratamiento. También se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con REXER®. Deberá vigilarse la aparición de fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma. En los siguientes casos es necesario establecer cuidadosamente la pauta posológica y realizar un seguimiento regular: epilepsia y síndrome afectivo orgánico (aunque raramente se producen ataques en pacientes tratados con REXER®), insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente (situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes) e hipotensión. Al igual que con otros antidepresivos deben tomarse precauciones en pacientes que se encuentren en las siguientes situaciones: alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y glaucoma agudo de ángulo estrecho con presión intraocular elevada (aunque en ambos casos no es de esperar que se produzcan problemas debido a que REXER® posee una actividad anticolinérgica muy débil), y diabetes mellitus. Suspender el tratamiento si se presenta ictericia. Además, al igual que con otros antidepresivos, debe tenerse en cuenta que puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides; puede revertirse a la fase maníaca si se trata la fase depresiva de una psicosis maniaco-depresiva; respecto a la posibilidad de suicidio, en casos particulares, sobre todo al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente un número limitado de comprimidos de REXER®. Aunque los antidepresivos no producen adicción, la suspensión brusca de tratamiento después de la administración a largo plazo puede causar náuseas, dolor de cabeza y malestar. A veces los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos de los antidepresivos, sobre todo en cuanto a los efectos adversos, durante la investigación clínica con REXER® no se han recogido diferencias entre los grupos de edad en la aparición de efectos adversos, sin embargo la experiencia hasta el momento es limitada. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Datos in vitro sugieren que la mirtazapina es un inhibidor competitivo muy débil de los enzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450. La mirtazapina se metaboliza ampliamente por las CYP2D6 y CYP3A4 y en menor grado por la CYP1A2. No se conoce el efecto de un inhibidor de la CYP3A4 en la farmacocinética de la mirtazapina in vivo. Deben supervisarse cuidadosamente tratamientos concomitantes con mirtazapina e inhibidores potentes de la CYP3A4, como inhibidores de la proteasa del HIV, antituberciosos azólicos, eritromicina y nefazodona. La carbamazepina, que es un inductor de la CYP3A4 aumentó aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de los niveles plasmáticos del 45-60%. La biodisponibilidad de la mirtazapina aumentó en más del 50% al administrarse conjuntamente con cimetidina. En los estudios in vivo sobre interacciones, la mirtazapina no influyó en la farmacocinética de la risperidona, ni de la paroxetina (sustrato de la CYP2D6), carbamazepina (sustrato de la CYP3A4), amitriptilina, ni cimetidina. No se han observado cambios clínicos relevantes en la farmacocinética en humanos de la administración conjunta de mirtazapina y litio. Mirtazapina puede potenciar la acción depresiva del alcohol sobre el sistema nervioso central, por tanto los pacientes deben evitar el alcohol durante el tratamiento con REXER®. REXER® no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO o en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con estos agentes. Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas. **Embarazo y lactancia:** Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico con trascendencia toxicológica, no se ha establecido la seguridad de REXER® en el embarazo humano. REXER® se utilizará en el embarazo sólo si la necesidad es clara. Aunque los experimentos en animales muestran que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas por la leche, el uso de REXER® en mujeres lactantes no es aconsejable por no existir datos sobre la excreción por la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** REXER® puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con REXER® son: aumento de apetito y aumento de peso, somnolencia (que puede afectar negativamente a la concentración), generalmente durante las primeras semanas de tratamiento (Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepresiva), edema generalizado o local con aumento de peso, mareo, cefalea. En casos raros pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: hipotensión (ortostática), manía, convulsiones (ataques), temblores, mioclonía, depresión aguda de la médula ósea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia), aumento en las actividades de las transaminasas séricas, exantema, parestesia, síndrome de las piernas inquietas, artralgia/mialgia, fatiga, pesadillas/sueños intensos. **Sobredosis:** La experiencia hasta el momento (aunque todavía limitada) respecto a sobredosisificación con REXER® solo, indica que los síntomas son en general leves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Los casos de sobredosisificación deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. **Incompatibilidades:** Ninguna. **Presentaciones:** Los comprimidos se presentan en blísters de seguridad a prueba de niños, con película opaca de cloruro de polivinilo de color blanco y lámina de aluminio, en envases de 30 comprimidos rojo pardo de 30 mg de mirtazapina. PVP IVA: 46,03€ y envase clínico de 500 comprimidos. PVP IVA: 523,65€. **Instrucciones de uso/manipulación:** Ninguna en especial. **Condiciones de prescripción y dispensación. Prestación farmacéutica del S.N.S.:** Con receta médica. Incluido en la prestación. Aportación reducida. ORGANON ESPAÑOLA, S.A. Edificio Amsterdam - Citypark Ronda de Dalt, Carretera de Hospitalet, 147-149, 08940 Cornellà de Llobregat (Barcelona). RA 1060 05 51 (Ref. 1.0)/10-PU

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

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

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividida en tres dosis equitativas. Dosis de mantenimiento: 900mg=300mg tres veces al día, 1200mg=400mg tres veces al día, 1800mg=2x 300mg tres veces al día, 2400mg=2x400mg tres veces al día, 3600mg=3x400mg tres veces al día. El intervalo máximo de tiempo entre dosis en la pauta de tres veces al día no debe superar las 12 horas. La dosis inicial usual de gabapentina para los pacientes recién diagnosticados es de 900 mg/día. Niños de 3-12 años: La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día el Día 1, 20 mg/kg/día el Día 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día. No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años. Dolor Neuropático La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándola en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día). La eficacia de gabapentina ha sido demostrada en varios estudios clínicos con una duración máxima de 7 a 8 semanas. Pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodilisis y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal

Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Rango* de la dosis diaria total (mg/día)
≥ 80	900 - 3600 mg
50 - 79	900 - 1800 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150 ^a - 600 mg
< 15	150 ^b - 300 mg

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

Acontecimiento adverso* (AA)	Gabapentina ^a N = 343	Placebo ^b N = 378
Somnolencia	105 (18,7)	3 (0,7)
Vértigos	93 (17,1)	26 (6,9)
Ataxia	68 (12,5)	21 (5,6)
Fatiga	66 (12,0)	19 (5,0)
Nistagmus	45 (8,3)	15 (4,0)
Dolor de cabeza	44 (8,1)	34 (9,0)
Embotamiento	37 (6,8)	12 (3,2)
Náuseas y/o vómitos	33 (6,1)	27 (7,1)
Diplopía	32 (5,9)	7 (1,9)
Amblíopía ^c	23 (4,2)	11 (2,9)
Rinitis	22 (4,1)	11 (2,9)
Aumento de peso	22 (4,1)	14 (3,7)
Prurito	16 (2,9)	6 (1,6)
Faringitis	15 (2,8)	11 (2,9)
Diarrea	13 (2,4)	2 (0,5)
Nerviosismo	13 (2,4)	17 (4,5)
Dispepsia	12 (2,2)	2 (0,5)
Amnesia	12 (2,2)	0 (0,0)
Altaica	11 (2,0)	7 (1,9)
Tos	10 (1,8)	10 (2,6)
Dolor abdominal	10 (1,8)	9 (2,4)
Dolor de espalda	10 (1,8)	2 (0,5)
Depresión	10 (1,8)	7 (1,8)
Pensamientos anormales	9 (1,7)	5 (1,3)
Sequedad de boca o garganta	9 (1,7)	2 (0,5)
Edema periférico	9 (1,7)	2 (0,5)
Confusión	9 (1,7)	7 (1,9)
Entumecimiento	8 (1,5)	3 (0,8)
Impotencia	8 (1,5)	4 (1,1)
Alteraciones dentales	8 (1,5)	10 (2,6)
Eritema	8 (1,5)	1 (0,3)
Diarrea	7 (1,3)	1 (0,3)
Infección vírica	7 (1,3)	8 (2,1)
Fiebre	7 (1,3)	5 (1,3)
Puntadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Abstracción	7 (1,3)	0 (0,0)
Prurito	7 (1,3)	2 (0,5)
Alumbramiento del apetito	7 (1,3)	3 (0,8)
Disminución del rto. leucocitario	6 (1,1)	2 (0,5)
Insomnio	6 (1,1)	7 (1,9)
Acné	6 (1,1)	1 (0,3)
Fractura	6 (1,1)	3 (0,8)
Neofilitación	6 (1,1)	6 (1,6)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coordinación anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labilidad emocional	6 (1,1)	3 (0,8)

a) Término preferencial de COSTART
b) Más terapia farmacológica o antiepileptica de base
c) Vision borrosa

Los acontecimientos adversos más comúnmente observados con el uso de gabapentina en combinación con otros antiepilepticos en niños de 3-12 años, y que no presentaron igual frecuencia en los pacientes tratados con placebo, fueron infección vírica, fiebre, náuseas y/o vómitos y somnolencia.

TABLA 3. Incidencia de acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento en niños de 3 a 12 años en estudios controlados en combinación con otros antiepilepticos (acontecimientos en al menos un 4% de los pacientes tratados con gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo)

Sistema corporal / Evento adverso	Gabapentina ^a N = 319	Placebo ^b N = 328
Organismo en general		
Infección vírica	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	1,6
Fatiga	3,4	1,6
Digestivo		
Náuseas y/o vómitos	8,4	7,0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8,4	4,7
Hostilidad	7,6	2,1
Labilidad emocional	4,2	1,6
Vértigo	2,5	1,6
Hiperquinesia	2,5	0,8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3,4	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

^a Más el tratamiento farmacológico de base con antiepilepticos

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo incluyeron: lagrims, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, irritis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otros med. A otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos A continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior. Organismo en general: astenia, malestar, edema facial Sistema cardiovascular: hipertensión arterial; hipertensión arterial; fatigabilidad, anorexia, gngivitis Sistema hematológico y lífático: purpura descritos más frecuentemente que cardenales, resultantes de traumatismos físicos. Sistema musculoesquelético: artralgia Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, aumento de somnolencia o ausencia de reflejos, parestesia, ansiedad y hostilidad Aparato respiratorio: neumonía Sistema urológico infección del tracto urinario Sentidos especiales: visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual. Cincuenta y nueve pacientes mayores de 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos comunicados por estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en individuos más jóvenes. La dosis debe ajustarse en pacientes con la función renal alterada (ver 4.2. Posología y forma de administración). Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y que no fueron comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados en adultos como terapia combinada son: Sistema digestivo: moniliasis oral Sistema nervioso: desaparición del aura Sistema respiratorio: pseudo-difteria. Acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en monoterapia: El perfil de acontecimientos adversos en los estudios controlados en monoterapia, fue similar al de los estudios en que se utilizó en combinación Datos de farmacovigilancia Se han comunicado muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido ninguna relación causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente, y como parte de la experiencia tras la comercialización de gabapentina se han comunicado en muy raras ocasiones casos de pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glicemia sanguínea en pacientes diabéticos y elevación de las pruebas de función hepática. Abandono del tratamiento por acontecimientos adversos Aproximadamente un 7% de los 2074 adultos y adolescentes y un 8% de los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espasmodica, o migraña que recibieron gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización abandonaron estos ensayos debido a un acontecimiento adverso. Los acontecimientos que más frecuentemente se asociaron con el abandono del estudio en adultos fueron somnolencia (1,2%), ataxia (0,8%), fatiga (0,8%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y en niños somnolencia (1,4%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Caso todos los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario. 4.9. Sobredosis Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducción de absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosisificación, y por tanto, minimizar la toxicidad de los sobredosis. Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodilisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodilisis. 6. DATOS FARMACOLÓGICOS 6.1. Lista de excipientes. Cada cápsula contiene celulosa microcristalina, estearato magnésico y lactulósido sódico. 6.2. Incompatibilidades. Ninguna. 6.3. Período de validez. Dos años. 6.4. Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 30°C. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente Blister de PVC/PVDC transparente / lámina de aluminio. GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. 6.6. Instrucciones de uso/manipulación. Ninguna. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMBINO PHARM S.L. FRICTIOS Gelabert, 6-8. 08970 Sant Joan Despí, BARCELONA. PRESENTACIÓN Y PRECIOS GABAPENTINA Combinado Pharam 300 mg 90 cápsulas EFG PVL 28,16€ PVP 46,49€ PVP IVA 48,35€. GABAPENTINA Combinado Pharam 300 mg 500 cápsulas EFG PVL 140,80€ PVP 164,68€. PVP IVA 171,27€. GABAPENTINA Combinado Pharam 400 mg 90 cápsulas EFG PVL 34,61€ PVP 57,14€ PVP IVA 59,43€. GABAPENTINA Combinado Pharam 400 mg 500 cápsulas EFG PVL 173,06€ PVP 202,41€. PVP IVA 210,51€. 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 64729, 64735, 64734. 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 06/05/02, 03/05/02. 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO, Abril 2002.