

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 11
Número 5
JUNIO
2004

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 285 **Efectos clínicos y atencionales del tratamiento de nicotina agudo en el síndrome de la Tourette**
A.L. Howson, et al.
- 297 **Los sujetos que buscan la novedad y los sujetos impulsivos puntúan bajo en matutinidad**
H. Caci, et al.
- 303 **Hacia una validación de una nueva definición de la depresión agitada como estado mixto bipolar (depresión mixta)**
F. Benazzi, et al.

COMUNICACIÓN RÁPIDA

- 309 **La relación entre el uso de cannabis y los síntomas esquizotípicos**
E.L. Bailey, et al.

CASO CLÍNICO

- 314 **Respuesta a la TEC después de recaída durante la estimulación magnética transcraneal repetitiva de continuación.**
Un caso clínico
A. Conca, et al.

CARTA AL DIRECTOR

- 320 **Depresión subclínica en la asistencia primaria y síntomas somáticos**
S. Ruiz-Doblado, et al.

saned
SANIDAD EDICIONES



ZYPREXATM

Olanzapina

PRIMER ANTIPSICÓTICO
CON LA INDICACIÓN ESPECÍFICA
EN MONOTERAPIA EN EL EPISODIO
MANÍACO DEL TRASTORNO BIPOLAR¹

Lilly

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. ZYPREXA 2,5 mg comprimidos recubiertos. ZYPREXA 5 mg comprimidos recubiertos. ZYPREXA 7,5 mg comprimidos recubiertos. ZYPREXA 10 mg comprimidos recubiertos. Para una información más detallada, se encuentra a disposición de los profesionales sanitarios la ficha técnica de esta especialidad. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto contiene 2,5 mg de olanzapina. Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de olanzapina. Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de olanzapina. **3. FORMA FARMACÉUTICA. 3.1. Comprimidos recubiertos. ZYPREXA 2,5 mg** se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lilly" y el código numérico "4112" de identificación. **ZYPREXA 5 mg** se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lilly" y el código numérico "4115" de identificación. **ZYPREXA 7,5 mg** se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lilly" y el código numérico "4116" de identificación. **ZYPREXA 10 mg** se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lilly" y el código numérico "4117" de identificación. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia. La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta terapéutica inicial. La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maniaco moderado o severo. La olanzapina no ha demostrado prevenir las recaídas de los episodios maníacos o depresivos (ver epígrafe 5.1). **4.2. Más información sobre ensayos clínicos.** En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluía 1.481 pacientes con diferentes grados de síntomas depresivos asociados (puntuación media basal en la escala de Montgomery-Asberg de valoración de la depresión de 16,6), un análisis secundario prospectivo del cambio en la puntuación desde la basal hasta el punto final en dicha escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1). **4.3. Posología y forma de administración. Esquizofrenia.** La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al día. Episodio maniaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg al día en el tratamiento de combinación (ver epígrafe 5.1). Durante el tratamiento, tanto de la esquizofrenia como del episodio maniaco, la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, basándose en el estado clínico del paciente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día. Solo se recomienda un aumento a una dosis mayor que la dosis recomendada de inicio tras evaluar adecuadamente, de nuevo, desde un punto de vista clínico y se debería realizar, en general, a intervalos no menores de 24 horas. Olanzapina puede ser administrada con o sin comidas ya que los alimentos no afectan su absorción. Se debería considerar una disminución gradual de la dosis a la hora de abandonar el tratamiento con olanzapina. Niños y adolescentes: no se ha investigado el efecto de la olanzapina en sujetos menores de 18 años. Ancianos: Una dosis inicial inferior (5 mg/día) no está indicada de rutina, pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieran. Pacientes con alteraciones de la función renal y/o hepática: debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg) en este tipo de pacientes. En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis de comienzo debe ser 5 mg y los incrementos se deben hacer siempre con precaución. Sexo: Generalmente, en las mujeres no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los hombres. Fumadores: Generalmente, en los fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los no fumadores. Cuando esté presente más de un factor que pueda resultar en entorpecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes. (Ver también los epígrafes 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). **4.4. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a la olanzapina o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho. **4.5. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** En muy raras ocasiones se ha comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de una diabetes preexistente (ocasionalmente asociada a cetoadicidosis o coma, con algún desenlace fatal). En algunos casos se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado de los pacientes diabéticos y pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Se han comunicado, muy escasamente ($< 0,01\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente. Debe considerarse una reducción gradual de la dosis al retirar el tratamiento con olanzapina. Enfermedades concomitantes: aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica *in vitro*, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de acontecimientos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes con hipertrofia prostática o fleo paravertebral y enfermedades relacionadas. No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo (ver también epígrafe 4.8 Reacciones adversas), y olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador. Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes durante este periodo. Lactosa: los comprimidos de Zyprexa contienen lactosa. Frecuentemente se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, ALT, AST, especialmente en los tratamientos iniciales. Se deben tomar precauciones en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de disfunción hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Se debe hacer un seguimiento y considerar la reducción de la dosis cuando se produzca durante el tratamiento una elevación de ALT y/o AST. Cuando se diagnostique hepatitis se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina. Como con otros neurolepticos, se deben tomar precauciones en pacientes con recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión/toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hiperositofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han comunicado frecuentemente casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato (ver epígrafe 4.8). Existen pocos datos referentes al uso conjunto de litio y valproato (ver epígrafe 5.1). No hay datos disponibles referentes al uso de olanzapina y carbamazepina como terapia conjunta, sin embargo se ha realizado un estudio farmacocinético (ver epígrafe 4.5). Síndrome neuroleptico maligno (SNM): el SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con la medicación antipsicótica. En raras ocasiones se han recogido casos, identificados como SNM, en asociación con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfatasa, mioglobinuria (rhabdólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluso la olanzapina. La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. Se ha descrito que en raras ocasiones aparecen convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. Discinesia tardía: en estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorarse temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento. Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el SNC, se recomienda prudencia cuando se combine este medicamento con otros de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma infrecuente. Como con otros antipsicóticos, se recomienda medir la presión arterial periódicamente en pacientes mayores de 65 años. En los ensayos clínicos la olanzapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. Sólo el de los 1.685 sujetos estudiados habían experimentado un aumento del intervalo QTc en ocasiones múltiples. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a los acontecimientos adversos comunicados y a las investigaciones de los ensayos clínicos.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo <i>Frecuente (1-10%):</i> eosinofilia.
Trastornos del metabolismo y nutrición <i>Muy frecuentes (>10%):</i> aumento de peso. <i>Frecuentes (1-10%):</i> aumento del apetito, niveles de glucosa elevados (ver nota 1), niveles de triglicéridos elevados.
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes (>10%):</i> somnolencia, en ensayos clínicos se han observado trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se ha comunicado un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos y las alucinaciones, con mayor frecuencia, en pacientes con enfermedad de Parkinson. <i>Frecuentes (1-10%):</i> discinesia, acatisia. (Ver también nota 2 a continuación)
Trastornos cardíacos <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> bradicardia con o sin hipotensión o síncope.
Trastornos vasculares <i>Frecuentes (1-10%):</i> hipotensión ortostática.
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes (1-10%):</i> efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares <i>Frecuentes (1-10%):</i> aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver también el epígrafe 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> reacciones de fotosensibilización.
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración <i>Frecuentes (1-10%):</i> astenia, edema.
Investigaciones <i>Muy frecuentes (>10%):</i> aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, muy raramente asociados a manifestaciones clínicas (por ejemplo, ginecomastia, galactorrea y aumento del tamaño de las mamas). En la mayoría de los pacientes, los niveles volvieron a sus intervalos normales sin que fuese necesario suspender el tratamiento. <i>Nada frecuentes (0,1-1%):</i> niveles elevados de creatinofosfatasa.

La siguiente tabla de reacciones adversas se ha realizado en base a las comunicaciones espontáneas después de la comercialización.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo. <i>Escasas (0,01-0,1%):</i> leucopenia. <i>Muy escasas (<0,01%):</i> trombocitopenia. Neutropenia.
Trastornos del sistema inmunológico. <i>Muy escasas (<0,01%):</i> reacción alérgica (e.g. reacción anafiláctide, angioedema, prurito o urticaria).
Trastornos del metabolismo y nutrición <i>Muy escasas (<0,01%):</i> en muy raras ocasiones se ha comunicado espontáneamente hiperglucemia o exacerbación de una diabetes preexistente ocasionalmente asociada a cetoadicidosis o coma, con algún desenlace fatal (ver también nota 1 antes mencionada y epígrafe 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). <i>Hipertrigliceridemia.</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Escasas (0,01-0,1%):</i> se ha informado de la aparición de convulsiones en pacientes tratados con olanzapina en raras ocasiones. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones. <i>Muy escasas (<0,01%):</i> se han recogido casos, identificados como Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), en asociación con olanzapina (ver también epígrafe 4.4. "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se han comunicado, muy escasamente, síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina repentinamente.
Trastornos gastrointestinales <i>Muy escasas (<0,01%):</i> pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares <i>Muy escasas (<0,01%):</i> hepatitis.
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos <i>Escasas (0,01-0,1%):</i> rash.
Trastornos renales y urinarios <i>Muy escasas (<0,01%):</i> Dificultad para iniciar la micción.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama <i>Muy escasas (<0,01%):</i> Ftiasis.

junto con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia. **4.6. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se debe tener precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que pueden producir depresión del sistema nervioso central. **Interacciones potenciales que afectan a olanzapina:** ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente pueden inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina. **Inducción del CYP1A2:** El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y considerar, si fuera necesario un incremento de la dosis de olanzapina. (Ver epígrafe 4.2. "Posología y forma de administración"). **Inhibición del CYP1A2:** Fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, ha demostrado inhibir significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la concentración máxima de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina oral de un 50 a un 60%. De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios *in vivo* donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19). La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperiden. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante. **4.7. Embarazo y lactancia.** Embarazo: no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertensión, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre. Lactancia: la olanzapina se eliminó en la leche de las ratas tratadas durante la lactancia. Se desconoce si la olanzapina se excreta en la leche materna. Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina. **4.8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados. **4.9. Reacciones adversas.** Las únicas reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso. El aumento de peso se relacionó con un índice inferior de masa corporal (IMC) anterior al tratamiento y una dosis inicial de comienzo de 15 mg o superior. En ensayos clínicos se han observado muy frecuentemente trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En ensayos clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo. En un ensayo clínico realizado con pacientes con manía bipolar, la terapia combinada de valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (>10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron comunicados frecuentemente (1% al 10%). Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato ocurrió un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). **4.10. Sobredosis. Signos y síntomas.** Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia $> 10\%$) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma. Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroleptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas ($< 2\%$ de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han comunicado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han comunicado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg. **Tratamiento de la sobredosis.** No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60%. Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar adrenalina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación. **4.11. Incompatibilidades.** No aplicable. **4.12. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original. **4.13. Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-15, NL-3991 RA Houten, Holanda. **6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre de 2002. **7. PRECIOS Y PRESENTACIONES.** Zyprexa 2,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 53,10 €, P.V.P. I.V.A. 55,22 €. Zyprexa 5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 72,02 €, P.V.P. I.V.A. 74,90 €. Zyprexa 7,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 56 comprimidos, P.V.P. 180,74 €, P.V.P. I.V.A. 187,97 €. Zyprexa 10mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 134,85 €, P.V.P. I.V.A. 140,24 €, envase conteniendo 56 comprimidos P.V.P. 226,20 €, P.V.P. I.V.A. 235,25 €.

¹En ensayos clínicos con olanzapina en más de 5.000 pacientes se presentaban niveles basales de glucosa en sangre $\leq 7,8$ mmol/l o ≤ 140 mg/dl, la incidencia de niveles de glucosa en sangre ≥ 11 mmol/l (indicadores de diabetes) fue del 1,0% en comparación con el 0,9% observado con placebo. La incidencia de niveles de glucosa en sangre $\geq 8,9$ mmol/l o ≥ 160 mg/dl, ≤ 11 mmol/l o ≤ 198 mg/dl (indicadores de hiperglucemia) fue del 2,0%, en comparación con el 1,6% observado con placebo. Se ha comunicado hiperglucemia como un acontecimiento espontáneo en muy escasas ocasiones ($< 0,01\%$).

²En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina no fue significativamente diferente de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/o otros síndromes extrapiramidales tardíos.

curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2. **Disminución de la biodisponibilidad:** El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina oral de un 50 a un 60%. De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios *in vivo* donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19). La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperiden. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante. **4.7. Embarazo y lactancia.** Embarazo: no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertensión, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre. Lactancia: la olanzapina se eliminó en la leche de las ratas tratadas durante la lactancia. Se desconoce si la olanzapina se excreta en la leche materna. Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina. **4.8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados. **4.9. Reacciones adversas.** Las únicas reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso. El aumento de peso se relacionó con un índice inferior de masa corporal (IMC) anterior al tratamiento y una dosis inicial de comienzo de 15 mg o superior. En ensayos clínicos se han observado muy frecuentemente trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En ensayos clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo. En un ensayo clínico realizado con pacientes con manía bipolar, la terapia combinada de valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (>10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron comunicados frecuentemente (1% al 10%). Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato ocurrió un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). **4.10. Sobredosis. Signos y síntomas.** Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia $> 10\%$) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma. Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroleptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas ($< 2\%$ de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han comunicado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han comunicado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg. **Tratamiento de la sobredosis.** No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60%. Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar adrenalina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación. **4.11. Incompatibilidades.** No aplicable. **4.12. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original. **4.13. Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-15, NL-3991 RA Houten, Holanda. **6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre de 2002. **7. PRECIOS Y PRESENTACIONES.** Zyprexa 2,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 53,10 €, P.V.P. I.V.A. 55,22 €. Zyprexa 5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 72,02 €, P.V.P. I.V.A. 74,90 €. Zyprexa 7,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 56 comprimidos, P.V.P. 180,74 €, P.V.P. I.V.A. 187,97 €. Zyprexa 10mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 134,85 €, P.V.P. I.V.A. 140,24 €, envase conteniendo 56 comprimidos P.V.P. 226,20 €, P.V.P. I.V.A. 235,25 €.

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), M. Ackenheil (Munich),

Editores asociados: S. Frangou (London), Ph. Gorwood (Colombes), R. Heun (Bonn)

Editors Emeritus: C. Ballús (Barcelona), P. Bech (Copenhagen), H. Heimann (Tübingen), C. B. Pull (Luxembourg).

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

Consejo Editorial

Aalto-Setälä, Terhi, *Espoo, Finland*

Amaddeo, Francesco, *Verona, Italy*

Arango, Celso, *Madrid, Spain*

Barbui, Corrado, *Verona, Italy*

Bellivier, Franck, *Créteil, France*

Bertschy, Gilles, *Geneva, Switzerland*

Brambilla, Paolo, *Milan, Italy*

Broome, Matthew, *London, UK*

Colom, Francesc, *Barcelona, Spain*

Craddock, Nick, *Birmingham, UK*

Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*

Delamillieure, Pascal, *Caen, France*

Deuschle, Michael, *Mannheim,*

Germany

Dollfus, Sonia, *Caen, France*

Dubertret, Caroline, *Colombes, France*

Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*

Fabrozzo, Michele, *Naples, Italy*

Falkai, Peter, *Bonn, Germany*

Favaro, Angela, *Padova, Italy*

Galderisi, Silvana, *Naples, Italy*

Garcia-Portilla, Maria-Paz, *Oviedo,*

Spain

Giannakopoulos, Panteleimon, *Geneva,*

Switzerland

Gonzales-Pinto, Ana, *Vitoria, Spain*

Gourion, David, *Paris, France*

Gustavsson, Petter, *Stockholm, Sweden*

Hansenne, Michel, *Liege, Belgium*

Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*

Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove,*

Czech Republic

Hrdlicka, Michal, *Prague, Czech*

Republic

Kircher, Tilo, *Tuebingen, Germany*

Kontaxakis, Vassili, *Athens, Greece*

Kurzthaler, Ilsemarie, *Innsbruck,*

Austria

Lederbogen, Florian, *Mannheim,*

Germany

Licht, Ramus-Wentzer, *Risskov,*

Denmark

Lieb Roselind, *Munich, Germany*

MacCabe, James, *London, UK*

MacGregor-Lawrie, Stephen,

Edinburgh, Scotland

Maller, Luc, *Paris, France*

Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*

McDonald, Colm, *London, UK*

McGuire, Philip, *London, UK*

Menchon, Jose-Manuel, *Hospitalet de*

Llobregat, Spain

Mico, Juan-Antonio, *Cadiz, Spain*

Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*

Monteleone, Palmiero, *Naples, Italy*

Mucci, Armida, *Naples, Italy*

Neeleman, Jan, *Groningen, The*

Netherlands

Nordström, Anna-Lena, *Stockholm,*

Sweden

O'Callaghan, Eadbhard, *Dublin, Ireland*

Öngur, Dost, *Boston, USA*

Oswald, Pierre, *Brussels, Belgium*

Paillere-Martinot, Marie-Laure, *Paris,*

France

Papadimitriou, George, *Athens,*

Greece

Pariante, Carmine M., *London, UK*

Pélissolo, Antoine, *Paris, France*

Percudani, Mauro, *Milan, Italy*

Perez, Jorge, *Brescia, Italy*

Pilowski, Lyn, *London, UK*

Pini, Stefano, *Pisa, Italy*

Pinto, Emmanuel, *Liege, Belgium*

Pitchot, William, *Bertrix, Belgium*

Runeson, Bo, *Stockholm, Sweden*

Sahakian, Barbara, *Cambridge, UK*

Schmidt, Ulrike, *London, UK*

Schuman, Gunther, *Mannheim,*

Germany

Schütz, Christian, *Munich, Germany*

Schwarz, Marcus, *Munich, Germany*

Sommer, Wolfgang, *Stockholm, Sweden*

Souery, Daniel, *Brussels, Belgium*

Spence, Sean A., *Sheffield, UK*

Ströhle, Andreas, *Berlin, Germany*

Suvisaari, Jaana, *Helsinki, Finland*

Tortorella, Alfonso, *Naples, Italy*

Van Os, Jim, *Maastricht, The*

Netherlands

Verdoux, Hélène, *Bordeaux, France*

Weiss, Elisabeth M., *New York, USA*

Yazgan, Yanki, *Istanbul, Turkey*

Association of European Psychiatrists

President: M. Maj (Naples); Past President: G. Sedvall (Stockholm); President Elect: H. Sass (Aachen); Secretary General: M. Kastrup (Copenhagen); Treasurer: K. Mann (Mainz); Counsellors: M. Musalek (Vienna); Section: P. Boyer (Paris).

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: 80€. Institución: 110€

Extranjero: Comunidad Europea: 125€. Resto de países: 150€.

Publicación Bimensual (8 números al año).

Composición: Artcomp, 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 2004. 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



LÍDER NACIONAL EN INTERNET SANITARIO

<http://www.medynet.com>

**NODO
PROPIO
DE ACCESO
A INTERNET**

**MÁS DE
1.200.000
DE CONSULTAS
MENSUALES**

**DIARIO
ON-LINE
"EL MEDICO
INTERACTIVO"**

RED

MEDYNET



**MÁS DE 80.000
PROFESIONALES
SANITARIOS
REGISTRADOS**

**WEBS DE MÁS
DE 40 SOCIEDADES
CIENTÍFICO-
SANITARIAS**

LÍDER EN INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN CIENTÍFICO-SANITARIA POR INTERNET

Grupo
saned
 **MEDITEX**

Casp, 172 - 4º A • 08013 Barcelona • Telf.: 93 247 24 11 • Fax: 93 265 52 24 • E-mail: sanedb@medynet.com
Capitán Haya, 60 • 28020 Madrid • Telf.: 91 749 95 04 • Fax: 91 749 95 05 • E-mail: medynet@medynet.com

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Sumario

Vol. 11 - Núm. 5 - Junio 2004

ARTÍCULOS ORIGINALES

Efectos clínicos y atencionales del tratamiento de nicotina agudo en el síndrome de la Tourette
A.L. Howson, S. Bath, V. Ilivitsky, A. Boisjoli, M. Jaworski, C. Mahoney, V.J. Knott 285

Los sujetos que buscan la novedad y los sujetos impulsivos puntúan bajo en matutinidad
H. Caci, P. Robert, P. Boyer 297

Hacia una validación de una nueva definición de la depresión agitada como estado mixto bipolar (depresión mixta)
F. Benazzi, A. Koukopoulos, H.S. Akiskal 303

COMUNICACIÓN RÁPIDA

La relación entre el uso de cannabis y los síntomas esquizotípicos
E.L. Bailey, B.L. Swallow 309

CASO CLÍNICO

Respuesta a la TEC después de recaída durante la estimulación magnética transcraneal repetitiva de continuación.
Un caso clínico
A. Conca, W. Hrubos, J. Di Pauli, P. König, A. Hausmann 314

CARTA AL DIRECTOR

Depresión subclínica en la asistencia primaria y síntomas somáticos
S. Ruiz-Doblado, B. Estepa-Zabala, B. Fernández-Abascal 320

MICROESFERAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

NUEVO
Risperdal CONSTA™
RISPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN

Único
antipsicótico atípico
de larga duración



JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5 - 7
28042 - Madrid
www.janssen-cilag.es

Mantenemos un compromiso
constante con el paciente

una vez
cada 2 semanas

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: RISPERDAL CONSTIA™ 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL CONSTIA™ 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL CONSTIA™ 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** RISPERDAL CONSTIA™ 25 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...25 mg. RISPERDAL CONSTIA™ 37,5 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...37,5 mg. RISPERDAL CONSTIA™ 50 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...50 mg. Ver excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para suspensión inyectable. Vial con polvo. Polvo suave de color blanco a blanquecino. Jeringa precargada con el disolvente para la reconstitución. Solución acuosa transparente e incolora. **DATOS CLÍNICOS:** Indicaciones terapéuticas. RISPERDAL CONSTIA™ está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes previamente estabilizados con risperidona oral. **Posología y forma de administración:** El tratamiento con RISPERDAL CONSTIA™ deberá iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes esquizofrénicos. Adultos. La dosis recomendada es de 25 mg cada dos semanas por vía intramuscular. Debido a las características farmacocinéticas de RISPERDAL CONSTIA™, es necesario que durante las tres primeras semanas de tratamiento los pacientes reciban además risperidona vía oral, con el fin de mantener concentraciones terapéuticas del fármaco. El cambio de la formulación oral a RISPERDAL CONSTIA™ debe acompañarse de un seguimiento clínico estrecho de los pacientes, que permita identificar la dosis de RISPERDAL CONSTIA™ más apropiada para cada paciente. **Incremento de la dosis:** No debe incrementarse la dosis de RISPERDAL CONSTIA™ hasta que no hayan transcurrido, como mínimo, ocho semanas desde el ajuste anterior. La dosis puede aumentarse de 25 mg a 37,5 mg o de 37,5 mg a 50 mg. Dado que se trata de una formulación de liberación prolongada no cabe esperar que el efecto de cada ajuste de dosis se produzca antes de que transcurran 3 semanas de tratamiento. La dosis máxima de RISPERDAL CONSTIA™ no debe sobrepasar los 50 mg cada 2 semanas. Ancianos. La dosis recomendada es la misma que en adultos, es decir, 25 mg por vía intramuscular cada dos semanas. Sin embargo, y dado que la experiencia de uso de RISPERDAL CONSTIA™ en ancianos es limitada, debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. **Insuficiencia hepática y renal:** La eficacia y seguridad de RISPERDAL CONSTIA™ no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, por lo que debe administrarse con precaución por tratarse de una formulación de liberación prolongada. RISPERDAL CONSTIA™ sólo deberá administrarse a pacientes con insuficiencia renal o hepática que tomen dosis de risperidona oral de al menos 2 mg al día. En estos pacientes, se recomienda una dosis de RISPERDAL CONSTIA™ de 25 mg cada dos semanas que deberá administrarse con precaución. Niños. RISPERDAL CONSTIA™ no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración:** RISPERDAL CONSTIA™ se debe administrar cada dos semanas, mediante inyección intramuscular puntual utilizando la aguja de seguridad incluida en el envase. Las inyecciones se deben alternar en ambos glúteos. RISPERDAL CONSTIA™ no debe administrarse por vía intravenosa (ver instrucciones de uso). **Contraindicaciones:** RISPERDAL CONSTIA™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o a cualquiera de los componentes de la especialidad. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** RISPERDAL CONSTIA™ solamente deberá utilizarse en pacientes que estén previamente estabilizados con risperidona oral. Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, se puede producir hipotensión ortostática especialmente durante el período de ajuste de la dosis. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con RISPERDAL CONSTIA™ si se produce hipotensión clínicamente relevante. Risperidona se debe utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trastornos de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), incluyendo las enfermedades asociadas a prolongaciones del intervalo QT. Los antagonistas de los receptores de la dopamina pueden inducir discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Se ha comunicado que la aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo del desarrollo de discinesia tardía. Dado que el potencial de RISPERDAL CONSTIA™ para inducir síntomas extrapiramidales es más bajo que el de los neurolepticos clásicos, el riesgo de inducir discinesia tardía está también reducido en comparación con estos últimos. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la necesidad de suspender el tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. En los pacientes tratados con antipsicóticos se puede producir el llamado síndrome neuroleptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles de CPK elevados. Si esto sucede, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo risperidona, y se enviará urgentemente al paciente a un centro hospitalario. Debe recordarse que después de la última administración de RISPERDAL CONSTIA™, se están detectando concentraciones plasmáticas de risperidona hasta un mínimo de 6 semanas. La experiencia de uso de RISPERDAL CONSTIA™ en ancianos es hasta el momento limitada, por lo que debe administrarse con cuidado en este grupo de pacientes. Dado que RISPERDAL CONSTIA™ no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, RISPERDAL CONSTIA™ sólo deberá administrarse con precaución en este grupo de pacientes. Se debe tener precaución al prescribir risperidona a pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que puede causar un deterioro de la enfermedad. Como sucede con otros antipsicóticos, risperidona disminuye el umbral convulsivo. Se recomienda tener cuidado si RISPERDAL CONSTIA™ se administra a pacientes con epilepsia. Como sucede con otros antipsicóticos, la administración de RISPERDAL CONSTIA™ se asocia a un aumento de peso, por lo que debe darse consejo dietético a los pacientes tratados con este fármaco. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha evaluado de forma sistemática el riesgo de utilizar risperidona en combinación con otros fármacos. Dado que los efectos primarios de risperidona en el SNC, se debe utilizar con cuidado en combinación con otros fármacos de acción central. Risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina. Se ha demostrado que la carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de la fracción activa de risperidona. Se pueden observar efectos similares con otros inductores enzimáticos hepáticos. Al suspender la administración de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, se debe reevaluar la dosis de risperidona y si es necesario, reducirla. Las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, fluoxetina y algunos betalobélicos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no la de la fracción antipsicótica. Cuando se administra risperidona con otros fármacos con elevada unión a proteínas, no existe desplazamiento clínicamente relevante de ningún fármaco de las proteínas plasmáticas. Los alimentos no afectan la absorción de RISPERDAL CONSTIA™. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol. Risperidona no afecta a los parámetros farmacocinéticos del tío y el valproato. **Embarazo y lactancia:** Embarazo. No se ha establecido la seguridad de risperidona para su utilización durante el embarazo en humanos. Aunque en animales experimentales risperidona no demostró toxicidad directa en la reproducción, se observaron algunos efectos indirectos mediados por la prolactina y por el Sistema Nervioso Central (SNC). No se registraron efectos teratogénicos de risperidona en ningún estudio. Por lo tanto, sólo se debe utilizar RISPERDAL CONSTIA™ durante el embarazo si los beneficios superan a los posibles riesgos. Lactancia. En los estudios con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan en la leche. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en la leche humana. Por lo tanto, deberá evitarse la lactancia durante la administración de risperidona. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Risperidona puede interferir con las actividades que requieren alerta mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que se conozca su susceptibilidad particular al producto. **Reacciones adversas:** A continuación se listan las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos asociados con el uso de RISPERDAL CONSTIA™ ordenadas por órgano sistema y ordenadas a la siguiente clasificación en función de su frecuencia de aparición: Muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100 < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000 < 1/100), raro (> 1/10.000 < 1/1.000), muy raro (< 1/10.000), incluyendo casos aislados. **Trastornos hematológicos:** Muy raros: aumento del recuento de leucocitos. **Trastornos endocrinos:** Poco frecuentes: hipoparatiroidismo, manifestado con síntomas como hipocalcemia no paraneoplásica, amenorrea, osteopenia, osteoporosis y de la tiroides; trastornos metabólicos y de la nutrición: aumento de peso (> 2,7 kg en 1 año). Poco frecuentes: pérdida de peso. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: depresión, fatiga, síntomas extrapiramidales. Poco frecuentes: nerviosismo, trastornos del sueño, apatía, alteración de la concentración, visión anormal. Raros: discinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno y crisis. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión. **Trastornos hepatobiliares:** Muy raros: aumento de los niveles de enzimas hepáticas, trastornos de la piel y el tejido cutáneo. Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, edema periférico, reacción en el punto de la inyección. **Trastornos sexuales y del sistema reproductivo:** Poco frecuentes: función sexual normal, insuficiencia eyaculadora e impotencia. Además, se han comunicado los siguientes efectos secundarios con risperidona oral: estreñimiento, dolor abdominal, náusea, incontinencia urinaria, priapismo, somnolencia, mareos, insomnio, agitación, ansiedad, cefalea, dispepsia, náuseas/vómitos, alteración de la regulación de la temperatura corporal, intoxicación acuosa debido a poliposia o al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). **Sobredosificación:** Puesto que es menos probable que se produzca una sobredosificación con la medicación parenteral que con la oral, a continuación se presenta la información correspondiente a la formulación oral. **Síntomas:** En general, los signos y síntomas comunicados tras la sobredosificación oral son una exagerración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Consisten en somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se han comunicado casos de sobredosis de hasta 300 mg de risperidona oral. Se han comunicado casos raros de prolongación del QT. En caso de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posible implicación de palmeoideación. **Tratamiento:** Establecer y mantener libres las vías de acceso y garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se debe comenzar inmediatamente la monitorización cardiovascular y hay que realizar un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. No existe ningún antídoto específico de risperidona. Por lo tanto, se deben adoptar medidas de soporte apropiadas. La hipotensión y el colapso circulatorio se debe tratar con medidas apropiadas, como la administración de fluidos intravenosos y/o fármacos simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar tratamiento anticolinérgico. La supervisión médica estrecha y la monitorización se deben mantener hasta que el paciente se recupere. **DATOS FARMACÉUTICOS:** Lista de excipientes. RISPERDAL CONSTIA™ Polímero 7525 DL JN1 pol-(α-Háclido-co-glicidato). Dextrofen. Paracetamol 500 mg. Fosfato sódico 40 mg. Fosfato hidrogenado disódico 40 mg. Óxido de zinc 40 mg. Óxido de aluminio 40 mg. Óxido de sodio 40 mg. Hidróxido sódico 40 mg. Agua para inyección. **Incompatibilidades:** RISPERDAL CONSTIA™ no se puede mezclar o diluir con otros fármacos o fluidos distintos al disolvente proporcionado para su administración. **Período de validez:** 24 meses a 25°C. Después de la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química y físico-química durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa, los períodos de almacenamiento reconstituido y desde un punto de vista microbiológico, con la responsabilidad del usuario y no deben superar las 6 horas a 25°C, a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación:** El envase se debe conservar en el frigorífico (2-8°C) y preservar de la luz. No se debe exponer a temperaturas superiores a 25°C. Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL CONSTIA™ se puede almacenar a temperaturas superiores a 25°C durante 7 días como máximo antes de su administración. No exponer el producto sin refrigerar a temperaturas superiores a 25°C. **Naturaleza y contenido del recipiente:** RISPERDAL CONSTIA™ se acondicionará en un envase con la siguiente configuración: - Un vial que contiene RISPERDAL CONSTIA™. - Una jeringa precargada que contiene el disolvente para RISPERDAL CONSTIA™. - Dos agujas HyPoint™ 20G 2" TW para la reconstitución. - Una aguja Needle-Pro™ para inyección intramuscular (aguja de seguridad 20G 2" TW con dispositivo de protección) (S50 con receta) - producto sanitario para su venta exclusiva con fármacos con receta). **Instrucciones de uso y manipulación.**

RISPERDAL CONSTIA™ sólo se puede suspender en el disolvente para RISPERDAL CONSTIA™ proporcionado en el envase y se debe administrar con las agujas incluidas en el mismo.

1. Sacar el envase de RISPERDAL CONSTIA™ del frigorífico y dejar que se adapte a la temperatura ambiente antes de reconstituir. 2. Retirar la capsula de plástico coloreado del vial de RISPERDAL CONSTIA™. 3. Abrir la jeringa rompiendo el sello de la capsula blanca y quitar esta última junto con el protector de caucho de su interior. 4. Conectar una de las agujas HyPoint™ con un movimiento suave de rotación en sentido de las agujas del reloj a la conexión lateral de la jeringa. 5. Tirar de la funda de la aguja HyPoint™. No girar. 6. Inyectar todo el contenido de la jeringa con el disolvente en el vial. 7. Retirar la jeringa con la aguja HyPoint™ del vial. 8. Desensacar la aguja HyPoint™ de la jeringa y descartarse de ella adecuadamente. 9. Antes de agitar el vial, colocar la segunda aguja HyPoint™ con un movimiento de rotación suave en el sentido de las agujas del reloj, en la conexión lateral de la jeringa. **NO QUITAR LA FUNDA DE LA AGUJA TODAVÍA.** 10. Agitar energicamente el vial durante 10 segundos como mínimo. La mezcla está completa cuando la suspensión tiene un aspecto uniforme, espesa, y de color lechoso, y todo el polvo se ha dispersado por completo. 11. No guardar el vial después de la reconstitución porque la suspensión se puede depositar. 12. Tirar de la jeringa y tirar de la funda de la aguja HyPoint™. No girar. 13. Insertar la aguja HyPoint™ en el vial colocado verticalmente. 14. Aspirar lentamente la suspensión del vial en posición vertical como se indica en el diagrama para asegurar que se introduce todo el contenido en la jeringa. 15. Retirar la jeringa con la aguja HyPoint™ del vial. 16. Desensacar la aguja HyPoint™ de la jeringa y descartarse de ella adecuadamente. 17. Colocar la capsula de plástico del Needle-Pro™ en la conexión lateral de la jeringa y tirar de la funda de plástico obstruido. 18. Conectar la conexión lateral de la jeringa con un movimiento suave de rotación en el sentido de las agujas del reloj. Tirar la aguja con firmeza sobre el Needle-Pro™ empujando con un giro en el sentido de las agujas del reloj. 19. Preparar al paciente para la inyección. 20. Será necesario realizar de nuevo la suspensión de RISPERDAL CONSTIA™ antes de su administración, dado que se habrá sedimentado después de la reconstitución. Agitar vigorosamente el tiempo necesario hasta que se consiga la nueva suspensión de los microesferas. 21. Sacar la funda de la aguja. No girar la funda, ya que la aguja podría soltarse del Needle-Pro™. 22. Golpear levemente la jeringa para que cualquier burbuja de aire suba hacia la punta 23. Quitar los burbujas del cilindro de la jeringa empujando el embolo hacia delante con la aguja en posición vertical. Inyectar todo el contenido de la jeringa intramuscularmente en la nalgua del paciente. 24. **AVISO:** Para evitar un pinchazo con una aguja contaminada: -no desconecte intencionalmente el Needle-Pro™ -no intente enredar la aguja o conectar el Needle-Pro™ si la aguja está doblada o ha sido dañada -no manipule erróneamente el dispositivo de protección de la aguja de modo que ésta pudiera sobrepasar por su funda de protección. 25. Una vez completado el procedimiento, colocar la aguja en su funda utilizando una técnica con una sola mano. Realizar esto manifiesto con una mano haciendo una presión SUAVE de la funda contra una superficie plana. Al presionar sobre la funda, la aguja se conecta a ella firmemente. 26. Confirmar visiblemente que la aguja está completamente conectada a su funda protectora. 27. Deshacer de forma apropiada inmediatamente. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042 Madrid. **PRESENTACIONES Y P.V.R. (IVA 4%):** 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 145,75 €. 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 174,40 €. 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 207,07 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **aportación reducida.** **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Diciembre 2002.

1. Sacar el envase de RISPERDAL CONSTIA™ del frigorífico y dejar que se adapte a la temperatura ambiente antes de reconstituir. 2. Retirar la capsula de plástico coloreado del vial de RISPERDAL CONSTIA™. 3. Abrir la jeringa rompiendo el sello de la capsula blanca y quitar esta última junto con el protector de caucho de su interior. 4. Conectar una de las agujas HyPoint™ con un movimiento suave de rotación en sentido de las agujas del reloj a la conexión lateral de la jeringa. 5. Tirar de la funda de la aguja HyPoint™. No girar. 6. Inyectar todo el contenido de la jeringa con el disolvente en el vial. 7. Retirar la jeringa con la aguja HyPoint™ del vial. 8. Desensacar la aguja HyPoint™ de la jeringa y descartarse de ella adecuadamente. 9. Antes de agitar el vial, colocar la segunda aguja HyPoint™ con un movimiento de rotación suave en el sentido de las agujas del reloj, en la conexión lateral de la jeringa. **NO QUITAR LA FUNDA DE LA AGUJA TODAVÍA.** 10. Agitar energicamente el vial durante 10 segundos como mínimo. La mezcla está completa cuando la suspensión tiene un aspecto uniforme, espesa, y de color lechoso, y todo el polvo se ha dispersado por completo. 11. No guardar el vial después de la reconstitución porque la suspensión se puede depositar. 12. Tirar de la jeringa y tirar de la funda de la aguja HyPoint™. No girar. 13. Insertar la aguja HyPoint™ en el vial colocado verticalmente. 14. Aspirar lentamente la suspensión del vial en posición vertical como se indica en el diagrama para asegurar que se introduce todo el contenido en la jeringa. 15. Retirar la jeringa con la aguja HyPoint™ del vial. 16. Desensacar la aguja HyPoint™ de la jeringa y descartarse de ella adecuadamente. 17. Colocar la capsula de plástico del Needle-Pro™ en la conexión lateral de la jeringa y tirar de la funda de plástico obstruido. 18. Conectar la conexión lateral de la jeringa con un movimiento suave de rotación en el sentido de las agujas del reloj. Tirar la aguja con firmeza sobre el Needle-Pro™ empujando con un giro en el sentido de las agujas del reloj. 19. Preparar al paciente para la inyección. 20. Será necesario realizar de nuevo la suspensión de RISPERDAL CONSTIA™ antes de su administración, dado que se habrá sedimentado después de la reconstitución. Agitar vigorosamente el tiempo necesario hasta que se consiga la nueva suspensión de los microesferas. 21. Sacar la funda de la aguja. No girar la funda, ya que la aguja podría soltarse del Needle-Pro™. 22. Golpear levemente la jeringa para que cualquier burbuja de aire suba hacia la punta 23. Quitar los burbujas del cilindro de la jeringa empujando el embolo hacia delante con la aguja en posición vertical. Inyectar todo el contenido de la jeringa intramuscularmente en la nalgua del paciente. 24. **AVISO:** Para evitar un pinchazo con una aguja contaminada: -no desconecte intencionalmente el Needle-Pro™ -no intente enredar la aguja o conectar el Needle-Pro™ si la aguja está doblada o ha sido dañada -no manipule erróneamente el dispositivo de protección de la aguja de modo que ésta pudiera sobrepasar por su funda de protección. 25. Una vez completado el procedimiento, colocar la aguja en su funda utilizando una técnica con una sola mano. Realizar esto manifiesto con una mano haciendo una presión SUAVE de la funda contra una superficie plana. Al presionar sobre la funda, la aguja se conecta a ella firmemente. 26. Confirmar visiblemente que la aguja está completamente conectada a su funda protectora. 27. Deshacer de forma apropiada inmediatamente. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7 28042 Madrid. **PRESENTACIONES Y P.V.R. (IVA 4%):** 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 145,75 €. 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 174,40 €. 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 207,07 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **aportación reducida.** **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Diciembre 2002.

<https://doi.org/10.1017/S1134066500004070> Published online by Cambridge University Press



DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: SOLIAN 100 mg; SOLIAN 200 mg; SOLIAN 400 mg. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Por comprimido: SOLIAN 100 mg; Principio activo Amisulpride, 100 mg; Principio activo Amisulpride, 200 mg; SOLIAN 400 mg; Principio activo Amisulpride, 400 mg. **Lista de excipientes:** SOLIAN 100 mg y SOLIAN 200 mg: Almidón de patata, Lactosa monohidratada, Metilcelulosa, Silice coloidal hidratada, Estearato magnésico, Agua purificada. SOLIAN 400 mg: Nucleo: Carboximetilcelulosa de sodio, Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato magnésico. Recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 2000 monoestearato, Dióxido de titanio. **FORMA FARMACÉUTICA:** SOLIAN 100 mg y SOLIAN 200 mg: Comprimidos: Planos, fraccionables, de color blanco o blanquecino. SOLIAN 400 mg: Comprimidos recubiertos: Óblongos, fraccionables, de color blanco. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Amisulpride está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. **Posología y forma de administración:** Adultos: Se recomiendan dosis orales entre 400 mg/d y 800 mg/d. En determinados casos la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.200 mg/d. No se recomiendan dosis superiores a 1.200 mg/d. No se requiere ninguna titulación específica al iniciar el tratamiento con Amisulpride. La dosis se puede ajustar entre 100 y 800 mg de acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. SOLIAN se administra por vía oral una vez al día y dos veces al día para dosis superiores a 400 mg. Ancianos: Amisulpride deberá usarse con precaución por un posible riesgo de hipotensión o sedación. Niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de amisulpride no se ha establecido en niños y adolescentes por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de población. Insuficiencia renal: Amisulpride se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis debería reducirse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min y a una tercera parte en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10-30 ml/min. Como no hay experiencia en pacientes con un deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) se recomienda una vigilancia especial en esos pacientes. Insuficiencia hepática: como el fármaco se metaboliza débilmente, no debería ser necesario reducir la dosis. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Tumores concomitantes dependientes de la prolactina, tales como prolactinomas hipofisarios y cáncer de mama. Feocromocitoma. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Al igual que otros neurolepticos, puede producir el síndrome neuroleptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y CPK elevada. En el caso de hipertermia, sobre todo con dosis diarias altas, deberían suprimirse todos los fármacos antipsicóticos incluyendo Amisulpride. Amisulpride se elimina por vía renal. En el caso de insuficiencia renal grave, la dosis debería reducirse y debería tenerse en cuenta el tratamiento intermitente. Amisulpride puede reducir el umbral convulsivo. Así, los pacientes con antecedentes de crisis deberían monitorizarse estrechamente durante la terapia con Amisulpride. En pacientes ancianos, Amisulpride, al igual que otros neurolepticos, debería usarse con precaución ya que puede haber un riesgo de hipotensión o sedación. Como con otros agentes antiparkinsonianos, debe realizarse con prudencia la prescripción de Amisulpride a pacientes con enfermedad del Parkinson, ya que puede empeorar esta enfermedad. Amisulpride solo debería utilizarse si el tratamiento neuroleptico fuera imprescindible. Prolongación del intervalo QT: Amisulpride produce una prolongación del intervalo QT dosis-dependiente. Este efecto, conocido por potenciar el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves tales como "torsade de pointes" se potencian por la existencia de bradicardia, hipokaliemia o intervalo QT congénito o adquirido. Antes de cualquier administración, se recomienda descartar factores que podrían favorecer la instauración de esta alteración del ritmo: bradicardia menos de 55 lpm, hipokaliemia, prolongación congénita del intervalo QT, medicación concomitante que pueda producir bradicardia acusada (55 lpm), hipokaliemia, entorpecimiento de la conducción intracardiaca, o prolongación del intervalo QT. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Amisulpride puede potenciar los efectos centrales del alcohol. Deberían tomarse precauciones con la administración concomitante de fármacos como: Depresores del SNC incluyendo narcóticos, anestésicos, analgésicos, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, benzodiacepinas y otros fármacos ansiolíticos, clonidina y derivados. Fármacos antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores. Agonistas de la dopamina (p. ej., levodopa) ya que puede atenuar su acción. **Uso durante el embarazo y la lactancia:** Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de amisulpride en mujeres embarazadas. En animales, Amisulpride no mostró toxicidad reproductora directa. Se observó una disminución en la fertilidad relacionada con los efectos farmacológicos del fármaco (efecto mediado por prolactina). No se observaron efectos teratogénicos con Amisulpride. Por tanto, no se recomienda el uso del fármaco durante el embarazo a no ser que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales. Lactancia: Se desconoce si Amisulpride se excreta por la leche materna, por tanto, la lactancia está contraindicada. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** Amisulpride puede afectar al tiempo de reacción por lo que puede alterar la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria. **Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos controlados se han observado las siguientes reacciones adversas. Debe tenerse en cuenta que en algunos casos puede ser difícil diferenciar acontecimientos adversos de síntomas de la enfermedad subyacente. Reacciones adversas frecuentes (5-10%): Insomnio, ansiedad, agitación. Reacciones adversas poco frecuentes (0,1-5%): Somnolencia. Trastornos gastrointestinales como estreñimiento, náuseas, vómitos, boca seca. Amisulpride causa un incremento de los niveles plasmáticos de prolactina que es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Esto puede dar como resultado galactorrea, amenorrea, ginecomastia, dolor torácico, disfunción orgásmica e impotencia. La terapia con Amisulpride puede provocar aumento de peso. Puede aparecer distonias agudas (tortícolis espástica, crisis oculopálgica, trismo...). Esto es reversible sin la interrupción de Amisulpride después del tratamiento con un agente antiparkinsoniano. Pueden darse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipocinesia, hipersalivación, acatisia. Estos síntomas son, en general, leves con dosis óptimas y parcialmente reversibles sin interrupción de Amisulpride después de la administración de medicación antiparkinsoniana. La incidencia de síntomas extrapiramidales está relacionada con la dosis y se mantiene muy baja en el tratamiento de pacientes con síntomas predominantemente negativos con dosis de 50-300 mg/día. Se ha descrito discinesia tardía caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios principalmente en la lengua y/o cara, normalmente después de una administración a largo plazo. La medicación antiparkinsoniana no es eficaz o puede empeorar los síntomas. Ocasionalmente, se ha informado de hipotensión y bradicardia así como de casos aislados de prolongación de QT. Ocasionalmente, se han descrito reacciones alérgicas y de crisis epilépticas. Se han descrito casos poco comunes de síndrome neuroleptico maligno (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Sobredosis:** La experiencia con Amisulpride en sobredosificación es limitada. Se ha descrito intensificación de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Incluye somnolencia y sedación, coma, hipotensión y síntomas extrapiramidales. En casos de sobredosificación aguda, debería tenerse en cuenta la posibilidad de ingesta de múltiples fármacos. No hay ningún antídoto específico para Amisulpride. Deberían instaurarse las medidas de soporte apropiadas, se recomienda un estrecho control de las funciones vitales y monitorización cardiaca hasta que el paciente se recupere. Si se producen síntomas extrapiramidales graves, deberán administrarse agentes anticolinérgicos. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No se conocen. **Período de validez:** 36 meses. **Precauciones especiales de conservación:** Ninguna especial. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Blisters de PVC/aluminio. **Instrucciones de uso/manipulación:** Sin precauciones especiales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** SANOFI-SYNTHELABO, S.A.: Avda. Litoral Mar, 12-14 08005 - BARCELONA. **PRECIO:** Solian 100 mg/60 comp. PVP ivá4 62.39 €. Solian 200 mg/60 comp. PVP ivá4 113.96 €. Solian 400 mg/30 comp. PVP ivá4 113.96 €. Con receta, aportación reducida.

BIBLIOGRAFÍA: 1. Richelson, E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds. J Clin Psychiatry 1996; 57 Suppl 11: 4-11. 2. Schoemaker H, Clautre Y, Fage D y cols. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. J Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 280(1): 83-97. 3. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW y cols. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 275(1):101-13. 4. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999; 156(2):286-93. 5. Keck PE Jr. et al. Expert Opin Pharmacother 2001; 2(6):1033-42. 6. Curran MP, Perry CM. Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. Drugs 2001; 61(14): 2123-2150. 7. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes. Int. Clin. Psychopharmacol., 2000; 15(Suppl. 4): S1-S4.

sanofi-synthelabo
En el tratamiento de la esquizofrenia



→ En el tratamiento de la **esquizofrenia**

→ **El único antipsicótico con bloqueo selectivo dopaminérgico** (1-7)

→ **Eficacia consolidada en la clínica diaria** (1-7)

Alta potencia antipsicótica:

En todos los tipos de esquizofrenia

En todas las fases de la esquizofrenia

Rapidez de acción

Control de los síntomas negativos

Más de **600.000 pacientes** tratados con **Solian**[®] en todo el mundo

(Datos IMS)



Solian[®] AMISULPRIDE



efectividad desde el **primer paso** en todo tipo de pacientes

sanofi~synthelabo

En el tratamiento de la esquizofrenia

sanofi~synthelabo

LE OFRECE EL CURSO:

El psiquiatra y la ley

REPERCUSIONES LEGALES Y ÉTICAS DE LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Redactado de forma comprensible, incluye tablas, casos prácticos y servicio de tutoría. (5,3 créditos).

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Por cápsula: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 75 mg DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 150 mg Ver excipientes 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas de liberación sostenida, para administración oral. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios. Trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. **4.2. Posología y forma de administración.** Dosificación habitual La dosis habitual recomendada 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. Prevención de recaídas / recurrencias de la depresión Normalmente, las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberían ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo. 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 o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). Suspensión del tratamiento Cuando se interrumpe el tratamiento con DOBUPAL Retard, se debe reducir la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.8 reacciones adversas). El periodo de reducción de dosis depende de la dosis de mantenimiento que se estaba administrando, de la duración del tratamiento y de la respuesta individual de cada paciente. A título orientativo, en pacientes tratados durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas. **4.3. Contraindicaciones.** DOBUPAL Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. El uso de DOBUPAL Retard está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido. No administrar durante la lactancia. No administrar a pacientes menores de 18 años. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAOs; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAOs reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier IMAO. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de venlafaxina retard en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar venlafaxina con precaución, en pacientes con antecedentes de manía debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron venlafaxina retard en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y/o Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de comprimidos con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis. Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que además estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p. ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Asimismo, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso, ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) Se han notificado reacciones adversas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico Basándose en el mecanismo de acción conocido de la venlafaxina y en su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o litio. Indinavir Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la Cmax para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Warfarina Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. Etanol Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con venlafaxina. Haloperidol Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la Cmax, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. Cimetidina Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. Imipramina Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo, incrementó el AUC, Cmax y Cmin de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2,5 a 4,5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante. Risperidona Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (suma de risperidona más 9-hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Diazepam Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de diazepam. Litio Las farmacocinéticas de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (Ver también el apartado Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico). Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. Inhibidores o inductores de las enzimas hepáticas La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de DOBUPAL Retard (venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de las enzimas hepáticas, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. Triptófano La administración concomitante de DOBUPAL Retard (venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 Los estudios indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 in vitro. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19). **4.6. Embarazo y lactancia.** Uso durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de empleo de venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Uso durante la lactancia Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. Uso en pediatría La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas, por lo que su uso está contraindicado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que DOBUPAL Retard (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 tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frecuentes: $\geq 1\%$ Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$ Muy raras: $< 0,01\%$. Generales Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilidad. Muy raras: Anafilaxis. Sistema Cardiovascular Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación. Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia. Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsades de pointes). Sistema Digestivo Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Bruxismo. Sistema Hematológico/Linfático Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. Raras: Sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raras: Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia). Sistema Metabólico/Nutricional Frecuentes: Hipercolesterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: Trastornos de la función hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: Hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Sistema Nervioso Frecuentes: Sueños anormales, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía. Raras: Convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Muy raras: Agitación, delirio. Sistema Respiratorio Frecuentes: Bostezos. Muy raras: Eosinofilia pulmonar. Piel y anejos Frecuentes: Sudoración. Poco frecuentes: Rash, alopecia. Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Órganos sensoriales Frecuentes: Anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto. Sistema Urogenital Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmo, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención). Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal) y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4). La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la aparición de reacciones de retirada y por ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis de venlafaxina y monitorizar al paciente. Se han comunicado las siguientes reacciones tras la interrupción brusca, la reducción de dosis o retirada del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, vértigo, dolor de cabeza, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. La mayoría de las reacciones de retirada son moderadas y se resuelven sin necesidad de tratamiento. Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que venlafaxina origine dependencia. **4.9. Sobredosis.** En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina en su mayoría 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 (oscuridad desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte. Tratamiento de la sobredosificación Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina Etilcelulosa Hidroxipropilmetilcelulosa Componentes de la cápsula: óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172), dióxido de titanio (E-171), gelatina y tinta (éste último sólo en Dobupal Retard 150 mg Cápsulas). **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo 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 de PVC-ACLAR/Aluminio. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blisters de 30 cápsulas **6.6. Instrucciones de uso/manipulación.** Las cápsulas de DOBUPAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: 62.420 DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: 62.421 **9. GENERAL DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN** DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: 22 de Abril de 1999 DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: 22 de abril de 1999 **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2003 Mod. F.108.1 (04/03/03). **11. Presentación y PVP:** DOBUPAL Retard 75 mg 30 cápsulas; 41,37€ PVP IVA 4%. DOBUPAL Retard 150 mg 30 cápsulas: 68,10€ PVP IVA 4%. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. **12. TEXTO ELABORACIÓN MATERIAL:** Junio 2004.

Bibliografía: (1) THASE ME, et al. Remission rates during treatment with venlafaxine or SSRI. Br. J. Psychiatry 2001; 178: 234-241. (2) Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther. 1999 Feb; 21 (2): 296-308. (3) Cuenca E. Y cols. Venlafaxina retard: forma galénica, farmacocinética e interacciones medicamentosas. Actas Esp Psiquiatría 2.000; 28 (Supl.1): 10-16. (4) John P Feighner, MD. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. J Clin Psychiatry 1994; 55:9 (suppl. A). (5) Julia Sinclair et al. The tolerability of venlafaxine. Rev. Contemp. Pharmacother. 1998; 9: 333-334. (6) Ficha Técnica Dobupal Retard.