

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 11
Número 8
NOVIEMBRE
2004

REVISIÓN

- 477 **Tranquilización rápida: nuevos enfoques en el tratamiento de urgencias de las perturbaciones del comportamiento**
J. de Fruti, et al

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 485 **Curso anual del primer episodio de depresión frente a episodios múltiples de depresión. Un estudio naturalista polaco**
J. K. Rybakowski, et al
- 491 **Prevalencia de la depresión medida por el CBDI en una población escolar predominantemente adolescente en Turquía**
F. Toros, et al
- 500 **Adaptación social y trastornos de ansiedad generalizada: un estudio a largo plazo controlado con placebo de la venlafaxina de liberación prolongada**
P. Boyer, et al
- 508 **Funcionamiento psicosocial en pacientes con depresión resistente al tratamiento**
T. Petersen, et al
- 514 **Identificación de los síntomas somáticos y de ansiedad que contribuyen a la detección de la depresión en la atención primaria**
K. Barkow, et al

COMUNICACIÓN BREVE

- 522 **Sesgo lingüístico en neurociencia: ¿está situada la Torre de Babel en Alemania?**
S. Heres, et al

CASO CLÍNICO

- 525 **Un caso de fobia social y trastorno de la personalidad por evitación con disfunción eréctil tratado con éxito con venlafaxina y reboxetina añadida**
I. Pacchiarotti, et al

saned
SANIDAD EDICIONES



Tratamiento actual de la esquizofrenia



EL CAMINO
MÁS
CÓMODO
HACIA LA
DOSIS
IDÓNEA



Nuevo

Seroquel 300mg

quetiapina



Seroquel 300 mg, 60 comprimidos

AstraZeneca

TRABAJANDO JUNTOS POR EL VALOR DE LA INNOVACIÓN

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: SEROQUEL®-25, SEROQUEL®-100, SEROQUEL®-200, SEROQUEL®-300. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido de SEROQUEL 25 mg contiene 25 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina), cada comprimido de SEROQUEL 100 mg contiene 100 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina), cada comprimido de SEROQUEL 200 mg contiene 200 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina) y cada comprimido de SEROQUEL 300 mg contiene 300 mg de Quetiapina (como fumarato de Quetiapina).



FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos recubiertos. Los comprimidos de SEROQUEL®-25 son de color melocotón, los de SEROQUEL®-100 son amarillos, los de SEROQUEL®-200 y SEROQUEL®-300 son blancos. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la esquizofrenia. **Posología y forma de administración:** SEROQUEL se administrará dos veces al día, con o sin alimentos. **Adultos:** La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de terapia es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día. **Geriatría:** Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL deberá emplearse con precaución en geriatría, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La tasa de titulación de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes. **Pediatría y adolescencia:** La seguridad y eficacia de SEROQUEL no se han evaluado en niños y adolescentes. **Alteración renal:** No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal. **Alteración hepática:** Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, SEROQUEL se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente individual. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo: Cardiovascular:** SEROQUEL será empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. **Convulsiones:** En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con SEROQUEL o con placebo; no obstante, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo. **Síntomas extrapiramidales:** En ensayos clínicos controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la de placebo dentro del rango de dosis terapéutico recomendado. **Discinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con SEROQUEL. **Síndrome neuroléptico maligno:** El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento antipsicótico. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con SEROQUEL y se administrará el tratamiento médico apropiado. **Interacciones:** Ver también apartado "Interacciones". El empleo concomitante de SEROQUEL con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de Quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con SEROQUEL. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con SEROQUEL se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de SEROQUEL superan los riesgos de retirar dicho inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato sódico). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Teniendo en cuenta los efectos principales de Quetiapina sobre el sistema nervioso central, SEROQUEL será empleado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de Quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de Quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en la AUC de Quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de Quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado tomar Quetiapina con zumo de pomelo. En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de Quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de Quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a Quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de Quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con SEROQUEL. La co-administración de SEROQUEL y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de Quetiapina en aproximadamente el 45%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con SEROQUEL se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de SEROQUEL superan los riesgos de retirar dicho inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato sódico) (ver también "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6). La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol; sin embargo, el uso concomitante de SEROQUEL y tiordiazina provocó aumentos en el aclaramiento de Quetiapina de aproximadamente el 70%. La farmacocinética de Quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de SEROQUEL. No se han realizado estudios formales de interacción con fármacos cardiovasculares comúnmente utilizados. **Embarazo y lactancia:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, SEROQUEL solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado en el que Quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que eviten dicha lactancia durante el tratamiento con SEROQUEL. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, Quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental; por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual. **Reacciones adversas:** El tratamiento con SEROQUEL puede asociarse a astenia leve, sequedad de boca, rinitis, dispepsia o estreñimiento. Se puede producir somnolencia, habi-

tualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento, la cual generalmente se resuelve con la administración continuada de SEROQUEL. Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL se puede asociar también con un aumento de peso limitado, predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa, adrenérgica, Quetiapina puede inducir comúnmente hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Han existido informes ocasionales de convulsiones en pacientes tratados con SEROQUEL, aunque la frecuencia no fue superior a la observada en los que se administró placebo en ensayos clínicos controlados (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En muy raras ocasiones ha habido notificaciones de priapismo en pacientes a los que se les había administrado SEROQUEL. Como con otros agentes antipsicóticos, se han comunicado raramente casos de posible síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con SEROQUEL (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Como con otros antipsicóticos, se han observado en pacientes tratados con SEROQUEL leucopenia y/o neutropenia. No se comunicaron casos de neutropenia grave persistente o agranulocitosis en los ensayos clínicos controlados con SEROQUEL. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión de la terapia con SEROQUEL se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia incluyen un recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos y un historial de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos. Ocasionalmente, se ha observado eosinofilia. Como con otros agentes antipsicóticos, se han notificado raros casos de edema periférico en pacientes tratados con SEROQUEL. En algunos pacientes tratados con SEROQUEL, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de γ -GT, los cuales fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con este fármaco. Se han observado durante el tratamiento con SEROQUEL ligeras elevaciones en los niveles de triglicéridos séricos en periodos de no ayuno y de colesterol total. El tratamiento con SEROQUEL se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T_4 total y T_4 libre. La reducción en T_4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras 2 a 4 semanas del tratamiento con Quetiapina, sin una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con Quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T_4 total y libre, independientemente de la duración de tal tratamiento. Los niveles de globulina ligadora de tiroxina (TBG) no se modificaron y, generalmente, no se observó un aumento recíproco de tiroxina ("hormona estimulante del tiroides", TSH). No existen indicios de que SEROQUEL pueda causar hipotiroidismo de importancia clínica. Las incidencias de las posibles reacciones adversas citadas anteriormente, observadas como reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados de Fase I/II con SEROQUEL se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy habitual (>10%) **Nervioso:** Somnolencia

Habitual (1% al 10%) **General:** Astenia
Cardiovascular: Hipotensión postural, hipotensión, taquicardia
Digestivo: Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia
Hémico y linfático: Leucopenia
Metabólico y nutricional: Aumento de ALT (SGPT), aumento de AST (SGOT), aumento de peso
Nervioso: Mareo
Respiratorio: Rinitis

No habitual (0,1% al 1%) **Cardiovascular:** Síncope
Digestivo: Aumento de γ -GT
Metabólico y nutricional: Hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Hémico y linfático: Eosinofilia
Nervioso: Convulsiones

Rara (0,01% al 0,1%) **General:** Síndrome neuroléptico maligno
Digestivo: Ictericia
Nervioso: Crisis de gran mal

Muy rara (<0,01%)

Sobredosificación: La experiencia obtenida en ensayos clínicos con SEROQUEL en sobredosificación es limitada. Se han tomado dosis estimadas de Quetiapina de hasta 20 g, sin consecuencias fatales. Los pacientes se recuperaron sin secuelas. En general, los signos y síntomas comunicados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico para Quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosificación, se deberá considerar el lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto a un laxante. Se deberá mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes: Núcleo:** Povidona, Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio Tipo A, Lactosa monohidrato y Estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico amarillo (E172) (comprimidos de 25 mg y 100 mg), Óxido férrico rojo (E172) (comprimidos de 25 mg). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de 30°C. **Naturaleza y contenido del envase/precios:** Los comprimidos de SEROQUEL se acondicionan en blisters de PVC/aluminio, dispuestos en cartónes. Los formatos que se comercializan en España son: SEROQUEL 25: Envase conteniendo 6 comprimidos (PVPiva - 4,99 euros). SEROQUEL 100: Envase conteniendo 60 comprimidos (PVPiva - 95,86 euros). SEROQUEL 200: Envase conteniendo 60 comprimidos (PVPiva - 138,54 euros). SEROQUEL 300: Envase conteniendo 60 comprimidos (PVPiva - 193,29 euros). **Instrucciones de uso/manipulación:** Ningún requisito especial. **NÚMEROS DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN:** SEROQUEL 25, comprimidos de 25 mg: 63.054. SEROQUEL 100, comprimidos de 100 mg: 63.055. SEROQUEL 200, comprimidos de 200 mg: 63.056. SEROQUEL 300, comprimidos de 300 mg: 64.436. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE AUTORIZACIÓN:** SEROQUEL 25: Abril 2000. SEROQUEL 100: Marzo 2000. SEROQUEL 200: Marzo 2000. SEROQUEL 300: Diciembre 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO:** Mayo 2001 (SEROQUEL 25, 100 y 200). **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Especialidad de aportación reducida (Cícaro). **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. - C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble - 28033 Madrid. Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Dpto. Médico - C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble - 28033 Madrid. Tfno. Atención al Cliente: 900 16 20 01. Marzo 2001/Septiembre 2001. Seroquel MR SPC (versión 5.2 - 27/2/01) / ref.Ser3107.b1e 300 mg MR SmPC 31/07/01. *Marca Registrada.

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 (Danimarka), 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*

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

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

Copyright de los textos originales 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 

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[®] CONSTA 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL[®] CONSTA 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL[®] CONSTA 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** RISPERDAL[®] CONSTA 25 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...25 mg. RISPERDAL[®] CONSTA 37,5 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...37,5 mg. RISPERDAL[®] CONSTA 50 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE) ...50 mg. (Ver excipientes). **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para suspensión inyectable: Vial con polvo; polvo suelto de color blanco a blanquecino. *Jeringa precargada con el disolvente para la reconstitución;* Solución acuosa transparente e incolora. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** RISPERDAL[®] CONSTA 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[®] CONSTA 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 del RISPERDAL[®] CONSTA, 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[®] CONSTA debe acompañarse de un seguimiento clínico estrecho de los pacientes, que permita identificar la dosis de RISPERDAL[®] CONSTA más apropiada para cada paciente. **Incremento de la dosis:** No debe incrementarse la dosis de RISPERDAL[®] CONSTA hasta que no hayan transcurrido, como mínimo, cuatro 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[®] CONSTA no debe sobrepasar los 50 mg cada 2 semanas. **Anzianos:** 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[®] CONSTA en ancianos es limitada, debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes, no siendo indicado su uso en pacientes diagnosticados de demencia (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Insuficiencia hepática y renal:** La eficacia y seguridad de RISPERDAL[®] CONSTA 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[®] CONSTA sólo deberá administrarse a pacientes con insuficiencia renal o hepática que toleren dosis de risperidona oral de al menos 2 mg al día. En estos pacientes, se recomienda una dosis de RISPERDAL[®] CONSTA de 25 mg cada dos semanas que deberá administrarse con precaución. **Niños:** RISPERDAL[®] CONSTA no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración:** RISPERDAL[®] CONSTA se debe administrar, cada dos semanas, mediante inyección intramuscular profunda utilizando la aguja de seguridad incluida en el envase. Las inyecciones se deben alternar en ambos glúteos. RISPERDAL[®] CONSTA no debe administrarse por vía intravenosa (ver *Instrucciones de uso*). **Contraindicaciones.** RISPERDAL[®] CONSTA está contraindicado en: • pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o a cualquiera de los componentes de la especialidad, • pacientes con demencia (ver *Advertencias y precauciones*), • pacientes con enfermedad de Parkinson. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** RISPERDAL[®] CONSTA solamente deberá utilizarse en pacientes diagnosticados de esquizofrenia 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 inicio de ajuste de la dosis. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con RISPERDAL[®] CONSTA si se produce hipotensión ortostática 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[®] 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[®] CONSTA, se detectan concentraciones plasmáticas de risperidona hasta un mínimo de 6 semanas. En pacientes con demencia tratados con Risperdal[®] oral, se ha observado un aumento del riesgo de episodios isquémicos cerebrales, entre los que se incluyen accidentes cerebrovasculares, algunos de ellos de desenlace mortal. El análisis de seis estudios controlados con placebo realizados en pacientes mayores de 65 años de edad diagnosticados de demencia, muestran una incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares de 3,3% (33/989) en el grupo tratado con risperidona y de 1,2% (8/693) en el grupo de pacientes que recibieron placebo. Por tanto, risperidona triplica el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en esta población (RR=3,0; IC95% 1,3-7,4). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a mortalidad por cualquier causa. Debido a las características farmacocinéticas de RISPERDAL[®] CONSTA, su uso está contraindicado en pacientes diagnosticados de demencia (ver *Contraindicaciones*). La experiencia de uso de RISPERDAL[®] CONSTA en ancianos es hasta el momento limitada, por lo que debe administrarse con cuidado en este grupo de pacientes. Dado que RISPERDAL[®] CONSTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, RISPERDAL[®] CONSTA debe administrarse con precaución en este grupo de pacientes. Como sucede con otros antipsicóticos, risperidona disminuye el umbral convulsivo. Se recomienda tener cuidado si RISPERDAL[®] CONSTA se administra a pacientes con epilepsia. Como sucede con otros antipsicóticos, la administración de RISPERDAL[®] CONSTA se asocia a 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. Dados 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 RISPERDAL[®] (risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona). Se pueden observar efectos similares con otros inductores enzimáticos hepáticos como fenitoína, rifampicina y fenobarbital. Al suspender la administración de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, se debe reevaluar la dosis de risperidona y, si es necesario, reducirla. Fenilacinas, antidepresivos tricíclicos y algunos betabloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa. La amitilina no afecta a la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo ligeramente la fracción antipsicótica activa. Paroxetina, antidepresivo que inhibe la isoenzima 2D6 del CYP450, aumenta la concentración plasmática de risperidona en un 45% y de la fracción antipsicótica activa en un 65%. Por tanto, cuando se inicia o interrumpe un tratamiento concomitante con paroxetina, el médico debe de ajustar la dosis de RISPERDAL[®] CONSTA. Fluoxetina comparte la actividad inhibitoria de paroxetina sobre la isoenzima 2D6, por lo que es de esperar que afecte el metabolismo de risperidona de forma similar. 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[®]. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol. RISPERDAL[®] no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del litio o 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[®] CONSTA 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 enumeran las reacciones adversas observadas con risperidona, ordenadas por órgano sistema y atendiendo 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); rara (>1/10.000, <1/1.000); muy rara (<1/10.000), incluyendo casos aislados. **Trastornos hematológicos:** Poco frecuentes: disminución ligera del recuento de neutrófilos y/o trombocitos*. **Muy raros:** aumento del recuento leucocitario. **Trastornos endocrinos:** Poco frecuentes: hiperprolactinemia (manifestada con síntomas como galactorrea no puerperal, amenorrea, disminución de la libido), intoxicación acuosa* (bien debido a polidipsia psicogénica o bien al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)). **Trastornos metabólicos y de la nutrición:** Frecuente: aumento de peso. Poco frecuente: pérdida de peso. **Muy raros:** hiperglucemia o exacerbación de una diabetes mellitus preexistente. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: depresión, fatiga, síntomas extrapiramidales, agitación*, ansiedad*, "jaqueca", episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia* (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Poco frecuentes: nerviosismo, trastornos del sueño, apatía, alteración de la concentración, visión anormal, somnolencia*, mareos*, alteración de la regulación de la temperatura corporal*. **Raros:** discinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno y crisis. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión* (ortostática) y taquicardia* (refleja a la hipotensión). **Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuentes: estreñimiento*, dispepsia*, náuseas/vómitos*, dolor abdominal*. **Trastornos hepatobiliares:** Muy raros: aumento de los niveles de enzimas hepáticas. **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, edema periférico, reacción en el punto de la inyección, rinitis*, otras reacciones alérgicas*. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: incontinencia urinaria*. **Trastornos sexuales y del sistema reproductivo:** Poco frecuentes: función sexual anormal, insuficiencia eyaculadora, impotencia, priapismo*, disfunción orgásmica*. (Estos efectos adversos han sido notificados con Risperdal[®] oral. Se desconoce la frecuencia de aparición con Risperdal[®] Constas). **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 exageración 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 360 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 polimedización. **Tratamiento:** Establecer y mantener libres las vías aéreas 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 las 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[®] CONSTA. Polímero 7525 DL JN1 pol-(d,l) lactido-co-glicólido. **Fármaco:** Polisorbato 20, carmelosa sódica 40 mPas, fosfato hidrogenado disódico dihidratado, ácido cítrico anhidro, cloruro sódico, hidróxido sódico, agua para inyección. **Incompatibilidades.** RISPERDAL[®] CONSTA no se puede mezclar o disolver con otros fármacos o fluidos distintos al disolvente proporcionado para su administración. **Período de validez.** 36 meses a 2-8°C. Después de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se hace, los períodos de almacenamiento reconstituido y las condiciones previas a su utilización son la responsabilidad del usuario y no deben superar los 6 horas a 25°C, o 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[®] CONSTA 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[®] CONSTA se acondiciona en un envase con la siguiente configuración: • Un vial que contiene RISPERDAL[®] CONSTA. • Una jeringa precargada que contiene el disolvente para RISPERDAL[®] CONSTA. • Dos agujas Hypoject[®] 20G 2" TW para la reconstitución. • Una aguja Needle-Pro, para inyección intramuscular (aguja de seguridad 20G 2" TW con dispositivo de protección). (Sólo con receta* = producto sanitario para su venta exclusiva con fármacos con receta). **Instrucciones de uso y manipulación.**

RISPERDAL[®] CONSTA sólo se puede suspender en el disolvente para RISPERDAL[®] CONSTA proporcionado en el envase y se debe administrar con la aguja de seguridad Needle-Pro 20G incluidas en el mismo.

1. Sacar el envase de RISPERDAL[®] CONSTA 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[®] CONSTA.
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 Hypoject[®] con un movimiento suave de rotación en sentido de las agujas del reloj a la conexión luer de la jeringa.
5. Tirar de la funda de la aguja Hypoject[®]. No girar.
6. Inyectar todo el contenido de la jeringa con el disolvente en el vial.
7. Retirar la jeringa con la aguja Hypoject[®] del vial.
8. Desensrocar la aguja Hypoject[®] de la jeringa y deshacerse de ella adecuadamente.
9. Antes de agitar el vial, colocar la segunda aguja Hypoject[®] con un movimiento de rotación suave en el sentido de las agujas del reloj, en la conexión luer 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, espeso, 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. Tomar la jeringa y tirar de la funda de la aguja Hypoject[®]. No girar.
13. Insertar la aguja Hypoject[®] en el vial colocado verticalmente.
14. Aspirar lentamente la suspensión del vial en posición vertical, pero ligeramente inclinado, como se indica en el diagrama para asegurar que se introduce todo el contenido en la jeringa.
15. Retirar la jeringa con la aguja Hypoject[®] del vial.
16. Desensrocar la aguja Hypoject[®] de la jeringa y deshacerse de ella adecuadamente. Para una adecuada identificación, rasgar la etiqueta del vial por la zona perforada y pegar la parte desprendida en la jeringa.
17. Abrir la bolsa de plástico del Needle-Pro, hasta la mitad. Sujetar la funda utilizando la bolsa de plástico abierta.
18. Conectar la conexión luer del Needle-Pro* a la jeringa con un movimiento suave de rotación en el sentido de las agujas del reloj. Fijar 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[®] CONSTA 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 microsferas.
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 las burbujas del cilindro de la jeringa empujando el émbolo hacia delante con la aguja en posición vertical. Inyectar todo el contenido de la jeringa intramuscularmente en la nalga del paciente.
24. **AVISO:** Para evitar un pinchazo con una aguja contaminada: • no desconecte intencionadamente el Needle-Pro; • no intente enderezar la aguja o conectar al 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 sobresalir 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 esta maniobra 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 visualmente que la aguja está completamente conectada a su funda protectora.
27. Deshechar de forma apropiada inmediatamente. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7. 28042 Madrid. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** RISPERDAL[®] CONSTA 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.213. RISPERDAL[®] CONSTA 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.215. RISPERDAL[®] CONSTA 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.214. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 11 de febrero 2003. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica, aportación reducida. **PRESENTACIONES Y P.V.P. (IVA 4%):** 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 145,75 €. 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 176,40 €. 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 207,07 €. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2004.

REVISIÓN

- Tranquilización rápida: nuevos enfoques en el tratamiento de urgencias de las perturbaciones del comportamiento**
J. de Fruyt, K. Demyttenaere 477

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Curso anual del primer episodio de depresión frente a episodios múltiples de depresión. Un estudio naturalista polaco**
J.K. Rybakowski, D. Nawacka, A. Kiejna 485

- Prevalencia de la depresión medida por el CBDI en una población escolar predominantemente adolescente en Turquía**
F. Toros, N.G. Bilgin, R. Bugdayci, T. Sasmaz, O. Kurt, H. Camdeviren 491

- Adaptación social y trastornos de ansiedad generalizada: un estudio a largo plazo controlado con placebo de la venlafaxina de liberación prolongada**
P. Boyer, V. Mahé, D. Hackett 500

- Funcionamiento psicosocial en pacientes con depresión resistente al tratamiento**
T. Petersen, G.I. Papakostas, Y. Mahal, W.M. Guyker, E.C. Beaumont, J. E. Alpert, M. Fava, A. Nierenberg 508

- Identificación de los síntomas somáticos y de ansiedad que contribuyen a la detección de la depresión en la atención primaria**
K. Barkow, R. Heun, T. B. Üstün, M. Berger, I. Bermejo, W. Gaebel, M. Härter, F. Schneider, R.D. Stieglitz, W. Maier 514

COMUNICACIÓN BREVE

- Sesgo lingüístico en neurociencia: ¿está situada la Torre de Babel en Alemania?**
S. Heres, S. Wagenpfeil, J. Hamann, W. Kissling, S. Leucht 522

CASO CLÍNICO

- Un caso de fobia social y trastorno de la personalidad por evitación con disfunción eréctil tratado con éxito con venlafaxina y reboxetina añadida**
I. Pacchiarotti, G. Manfredi, G. D. Kotzalidis, A. Ruberto, R. Tatarelli, P. Girardi 525

0490304. 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.

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 7.5 mg de olanzapina. Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de olanzapina. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos. ZYPREXA 2.5 mg se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lily" y el código numérico "4112" de identificación. ZYPREXA 5 mg se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lily" y el código numérico "4115" de identificación. ZYPREXA 7.5 mg se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lily" y el código numérico "4116" de identificación. ZYPREXA 10 mg se presenta en comprimidos redondos, blancos, recubiertos; llevan impresa la leyenda "Lily" y el código numérico "4117" de identificación. **DATOS CLÍNICOS: 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 está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maniaco ha respondido al tratamiento con olanzapina (ver epígrafe 5.1). **Más información sobre ensayos clínicos:** En un estudio comparativo, doble ciego, multinacional de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos relacionados que incluyó 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 cada escala, demostró una mejoría estadísticamente significativa (p<0,001) que favorecía a olanzapina (-6,0) en comparación con haloperidol (-3,1). **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). Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día. En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maniaco, continuar con la misma dosis en el tratamiento para prevención de las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maniaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico. Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maniaco y de la prevención de recaídas 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 (ver también epígrafe 4.4). 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 no fumadores no es necesario alterar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. Cuando este 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. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la olanzapina o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** En muy raras ocasiones se han comunicado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes 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 especialmente 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 ileo parálisis 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. Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, no recomendándose su uso en este grupo particular de pacientes debido a un incremento en la mortalidad y al riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente). La mayor incidencia de muerte no estuvo asociada con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un incremento en la mortalidad incluyen, edad >65 años, dislipidemia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) u uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo. En los mismos ensayos clínicos, se comunicaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 % respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular / mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos. 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 causada por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipersensibilidad 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 lito 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 creatinilofofosforina, mioglobulina (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 8 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 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. **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 sólo 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). **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 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, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un 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. No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina con fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina. **Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos:** la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (e.g., 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). 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 lito o biperideno. 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. **Embarazo y lactancia:** Embarazo: no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifique 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: en un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La media de exposición en equilibrio (mg/kg) del lactante se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina. **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. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso. En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina estuvo asociado con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares comparados con placebo (ver también el epígrafe 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron frecuentemente (1-10%) neumonía e incontinencia urinaria. En los ensayos clínicos realizados 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 podían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con lito 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 lito o valproato ocurrió un incremento 7% del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento con olanzapina durante un largo periodo de tiempo (más de 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de 7% del peso, desde el valor basal, en el 39,9% de los pacientes. 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 Frecuente (1-10%): eosinofilia
Trastornos del metabolismo y nutrición Muy frecuentes (>10%): aumento de peso Frecuentes (1-10%): aumento del apetito, niveles de glucosa elevados (ver nota 1), niveles de triglicéridos elevados.
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes (>10%): somnolencia, Frecuentes (1-10%): discinesia, acatisia, parkinsonismo, disquinesia. (Ver también nota 2 a continuación).
Trastornos cardíacos Nada frecuentes (0,1-1%): bradicardia con o sin hipotensión o síncope.
Trastornos vasculares Frecuentes (1-10%): hipotensión ortostática.
Trastornos gastrointestinales Frecuentes (1-10%): efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares Frecuentes (1-10%): aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento (ver también el epígrafe 4.4.).
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneo Nada frecuentes (0,1-1%): reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración Frecuentes (1-10%): astenia, edema.
Investigaciones Muy frecuentes (>10%): 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. Nada frecuentes (0,1-1%): niveles elevados de creatinofosfoquinasa.

1 En ensayos clínicos con olanzapina en más de 5.000 pacientes sin ayunar que presentaban niveles basales de glucosa en sangre $\leq 7,8$ mmol/l, 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 $\geq 8,5$ mmol/l pero ≤ 11 mmol/l (indicadores de hiperglucemia) fue del 2,0%, en comparación con el 1,6% observada con placebo. Se ha comunicado hiperglucemia como un acontecimiento espontáneo en muy escasas ocasiones (<0,01%).
2 En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa 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 u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

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 Escasas (0,01-0,1%): leucopenia Muy escasas (<0,01%): trombocitopenia, Neutropenia.
Trastornos del sistema inmunitario Muy escasas (<0,01%): reacción alérgica (e.g. reacción anafiláctide, angioedema, prurito o urticaria.)
Trastornos del metabolismo y nutrición Muy escasas (<0,01%): en muy raras ocasiones se ha comunicado espontáneamente hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoadicidosis o coma, con algún desenlace fatal (ver también nota 1 antes mencionada y epígrafe 4.4.). Hipertiglicidemia.
Trastornos del sistema nervioso Escasas (0,01-0,1%): 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. Muy escasas (<0,01%): se han recogido casos, identificados como Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), en asociación con olanzapina (ver también epígrafe 4.4). Se han comunicado, muy escasamente, parkinsonismo, distonía y discinesia tardía. 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 Muy escasas (<0,01%): pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares Muy escasas (<0,01%): hepatitis.
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneo Escasas (0,01-0,1%): rash
Trastornos renales y urinarios Muy escasas (<0,01%): dificultad para iniciar la micción.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama Muy escasas (<0,01%): priapismo

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 (< del 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. **Incompatibilidades:** No aplicable. **Instrucciones de uso y manipulación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2004. **Precios, presentaciones y condiciones de prescripción y financiación:** 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 28 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 €. **Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social.**

BIBLIOGRAFÍA: 1.- FICHA TÉCNICA ZYPREXA.



ZYPREXA es un agente **antipsicótico, antimaniaco y estabilizador** del ánimo ⁽¹⁾

Olanzapina
está indicada...

...en el **tratamiento del episodio maniaco moderado o severo** ⁽¹⁾

...en la **prevención de recaídas** en pacientes con **trastorno bipolar** cuyo episodio maniaco ha respondido al tratamiento con olanzapina ⁽¹⁾

ZYPREXA[®]
Olanzapina

TRASTORNO BIPOLAR

Lilly

REVIEW ARTICLE

Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances

J. de Fruyt, K. Demyttenaere 477

ORIGINAL ARTICLES

One-year course of the first vs. multiple episodes of depression-Polish naturalistic study

J.K. Rybakowski, D. Nawacka, A. Kiejna 485

Prevalence of depression as measured by the CBDI in a predominantly adolescent school population in Turkey

F. Toros, N.G. Bilgin, R. Bugdayci, T. Sasmaz, O. Kurt, H. Camdeviren 491

Social adjustment in generalised anxiety disorder: a long-term placebo-controlled study of venlafaxine extended release

P. Boyer, V. Mahé, D. Hackett 500

Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression

T. Petersen, G.I. Papakostas, Y. Mahal, W.M. Guyker, E.C. Beaumont, J. E. Alpert, M. Fava, A. Nierenberg 508

Identification of somatic and anxiety symptoms which contribute to the detection of depression in primary health care

K. Barkow, R. Heun, T. B. Üstün, M. Berger, I. Bermejo, W. Gaebel, M. Härter, F. Schneider, R.D. Stieglitz, W. Maier 514

SHORT COMMUNICATION

Language bias in neuroscience – is the Tower of Babel located in Germany?

S. Heres, S. Wagenpfeil, J. Hamann, W. Kissling, S. Leucht 522

CASE REPORT

A case of social phobia and avoidant personality disorder with erectile dysfunction successfully treated with venlafaxine and add-on reboxetine

I. Pacchiarotti, G. Manfredi, G. D. Kotzalidis, A. Ruberto, R. Tatarelli, P. Girardi 525



EXELON[®]
rivastigmina



TRILEPTAL[®]
oxcarbazepina



Frosinor[®]
PAROXETINA



Mejoramos día a día,
investigando en fármacos
innovadores que ofrecen
al paciente y su familia
nuevos avances terapéuticos
y mejores expectativas
de vida



NOVARTIS
NEUROSCIENCE

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
www.novartis.es

www.neurosalud.com

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