

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 10
Número 4
MAYO
2003

- 217 **REVISIÓN**
Medicamentos antiepilépticos en la esquizofrenia: una revisión
L. Hosák, et al
- 228 **ARTÍCULOS ORIGINALES**
Evolución clínica y psicosocial de los pacientes afectados por trastorno de angustia con o sin agorafobia: resultados de un estudio de seguimiento naturalista
B. Carpiniello, et al
- 238 **Insight en el trastorno obsesivo-compulsivo: un estudio de una muestra italiana**
D. Marazziti, et al
- 243 **Temperamento en la esquizofrenia: un estudio del Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ)**
A. Szöke, et al
- 248 **Síntomas residuales y comorbilidad en el trastorno de angustia**
A. Corominas, et al
- 257 **COMUNICACIÓN BREVE**
Prescripción de psicotropos en entornos hospitalarios no psiquiátricos
I. Gasquet, et al
- 266 **INFORME CLÍNICO**
Olanzapina y mejoría de la discinesia tardía
H. KucEROVÁ

Ahora puede ver

la diferencia con

ZELDOX[®]

(ziprasidona HCl)



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

Pfizer

pfizer

LA VIDA POR DELANTE

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

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

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

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

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

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

EL MEDICO interactivo

DIARIO ELECTRÓNICO DE LA SANIDAD

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

http://www.medynet.com/elmedico

Órgano/sistema	Muy comunes (>1/10)	Comunes (>1/100, <1/10)	Poco comunes (>1/1000, <1/100)	Raros (>1/10000, <1/1000)
Órgano/sistema en general		Albura, dolor de cabeza	Dolor	Reacción alérgica, fiebre
Cardiovascular			Hipotensión postural, legañas	Migraña
Digestivo		Estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, aumento de la secreción, náuseas, vómitos.	Fluorescencia	Edema en la lengua
Hemático y linfático				Espantoso
Metabólico y nutricional			Seis	Incremento de la lactosa
Musculo-esquelético			Alteraciones en las articulaciones, calambres en las piernas	Malgna, mialgia
Nervioso	Somnolencia	Agitación, acalasia, náusea, diarrea, síndrome extrapiramidal, hipertonia, temblor	Rigidez en cuello, temblor, parosmia, trastorno del habla, disoncia tardía.	Sueños anormales, marcha anormal, somnolencia, alaxia, alucinaciones, neuritis, parálisis, virago
Respiratorio			Rinitis	
Piel y anexos			Erupción maculopapular, erupción, urticaria	Pneumía, alteraciones en la piel
Órganos de los sentidos		Visión anormal		Ambliopía, conjuntivitis, sequedad ocular
Urogenital				Disuria, ginecomastia, distensión uretral, incontinencia urinaria

https://doi.org/10.1017/S113406650006718 Published online by Cambridge University Press

EUROPEAN PSYCHIATRY

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

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

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

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

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

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

Consejeros estadísticos: A. Heyting (Damarcken), N. Takei (Hamamatsu), B. Falissard (Paris).

Consejo Editorial

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

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

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

Association of European Psychiatrists

President: 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 Paris, cedex 15, Francia.

Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

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

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

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

España: Ordinario: 68€. Institución: 84€


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

Publicación Bimensual (8 números al año).

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

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

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

Difusión controlada por 

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Sumario

Vol. 10 - Núm. 4 - Mayo 2003

REVISIÓN

Medicamentos antiepilépticos en la esquizofrenia: una revisión

L. Hosák, J. Libiger 217

ARTÍCULOS ORIGINALES

Evolución clínica y psicosocial de los pacientes afectados por trastorno de angustia con o sin agorafobia: resultados de un estudio de seguimiento naturalista

B. Carpiniello, A. Baita, M. G. Carta, R. Sitzia, A. M. Macciardi, S. Murgia, A. C. Altamura 228

Insight en el trastorno obsesivo-compulsivo: un estudio de una muestra italiana

D. Marazziti, L. Dell'Osso, E. Di Nasso, C. Pfanner, S. Presta, F. Mungai, G. B. Cassano 238

Temperamento en la esquizofrenia: un estudio del Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ)

A. Szöke, F. Schürhoff, N. Ferhadian, F. Bellivier, F. Rouillon, M. Leboyer 243

Síntomas residuales y comorbilidad en el trastorno de angustia

A. Corominas, T. Guerrero, J. Vallejo 248

COMUNICACIÓN BREVE

Prescripción de psicotropos en entornos hospitalarios no psiquiátricos

I. Gasquet, J. Medioni, J. Lellouch, J. D. Guelfi 257

INFORME CLÍNICO

Olanzapina y mejoría de la discinesia tardía

H. KucEROVÁ 266

EN NEUROPATÍAS, SEGURIDAD ES VIVIR SIN RIESGO.

GABAPENTINA COMBINO PHARM EFG

La 1ª Gabapentina EFG del mercado

- ◆ Dolor neuropático
- ◆ Epilepsia



Presentación

PVP IVA €

300 mg, 90 cápsulas

48,35

* PVL

400 mg, 90 cápsulas

50,13



www.combino-pharm.es

CONÓZCANOS

COMBINO  PHARM
Calidad por Principio

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 antiepilépticos 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, lo cual generalmente se resuelve con la administración continuada de SEROQUEL. Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL 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 base 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 ha 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 (TB) no se modificaron y, generalmente, no se observó un aumento recíproco de tiroxina ("hormona estimulante de la 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/III con SEROQUEL se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organización Internacional 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, a saber, 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 e 100 mg). **Incompatibilidades:** No procede. **Período 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 blísters de PVC/aluminio, dispuestos en cartónaje. 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 - 95,8 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: 63.05 SEROQUEL 200, comprimidos de 200 mg: 63.056. SEROQUEL 300, comprimidos de 300 mg: 64.43 **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE AUTORIZACIÓN:** SEROQUEL 25: Ab 2000. SEROQUEL 100: Marzo 2000. SEROQUEL 200: Marzo 2000. SEROQUEL 300: Diciembre 2000 **FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO:** Mayo 2001 (SEROQUEL 25, 100 y 200). **RÉGIME DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Especialidad de aportación reducida (Cicero). **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. - C/ Serran 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: 900 162 01. Marzo 2001/Septiembre 2001. Seroquel MR SPC (versión 5.2 - 27/2/01) / ref.Ser3107.1 300 mg MR SPC 31/07/01. *Marca Registrada.**



Tratamiento actual de la esquizofrenia



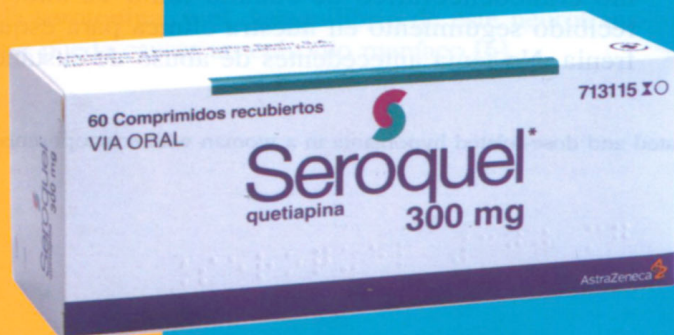
EL CAMINO
MÁS
CÓMODO
HACIA LA
DOSIS
IDÓNEA



Nuevo

Seroquel 300mg

quetiapina



Seroquel 300 mg, 60 comprimidos

AstraZeneca

TRABAJANDO JUNTOS POR EL VALOR DE LA INNOVACIÓN

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Summary

Vol. 10 - No. 4 - May 2003

REVIEW ARTICLE

Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review

L. Hosák, J. Libiger 217

ORIGINAL ARTICLES

Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study

B. Carpiniello, A. Baita, M. G. Carta, R. Sitzia, A. M. Macciardi, S. Murgia, A. C. Altamura 228

Insight in obsessive-compulsive disorder: a study of an Italian sample

D. Marazziti, L. Dell'Osso, E. Di Nasso, C. Pfanner, S. Presta, F. Mungai, G. B. Cassano 238

Temperament in schizophrenia: a study of the tridimensional personality questionnaire (TPO)

A. Szöke, F. Schürhoff, N. Ferhadian, F. Bellivier, F. Rouillon, M. Leboyer 243

Residual symptoms and comorbidity in panic disorder

A. Corominas, T. Guerrero, J. Vallejo 248

SHORT COMMUNICATION

Psychotropic prescription in non-psychiatric hospital settings

I. Gasquet, J. Medioni, J. Lellouch, J. D. Guelfi 257

INFORM CLINIC

Olanzapine and improvement of tardive dyskinesia

H. Kucerová 266



MUY PRONTO VA A TENER UN **FLAS**



MIRTAZAPINA
REXER[®]30

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO GABAPENTINA COMBINO PHARM 100mg cápsulas EFG (no comercializada) GABAPENTINA COMBINO PHARM 300mg cápsulas EFG. GABAPENTINA COMBINO PHARM 400mg cápsulas EFG. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina. Lista de excipientes, en 6.1.3. FORMA FARMACÉUTICA Cápsula 300 mg: Cápsulas de gelatina dura de color rosa. Cápsulas 400 mg: Cápsulas de gelatina dura de color blanco. **DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Epilepsia GABAPENTINA COMBINO PHARM es un antiepiléptico indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Puede utilizarse en niños a partir de 3 años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria, excluyendo los cuadros simples. En niños menores de 12 años, GABAPENTINA COMBINO PHARM debe administrarse combinado con otros antiepilépticos hasta que no se disponga de información adecuada a partir de ensayos clínicos controlados. Dolor Neuropático GABAPENTINA COMBINO PHARM está indicada en el tratamiento del dolor neuropático 4.2. Posología y forma de administración GABAPENTINA COMBINO PHARM se administra vía oral. Los alimentos no modifican su absorción. No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia. Al interrumpirse el tratamiento con gabapentina y/o añadir al tratamiento una medicación antiepiléptica alternativa, esto debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana. **Epilepsia Adultos:** En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg tres veces al día. La dosis inicial es de 900 mg al día, que puede alcanzarse administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1 y utilizando una de las siguientes aproximaciones:

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

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividida en tres dosis equitativas. Dosis de mantenimiento: 900mg-3000mg tres veces al día, 1200mg-4000mg tres veces al día, 1800mg-2x3000mg tres veces al día, 2400mg-2x4000mg tres veces al día, 3600mg-3x4000mg tres veces al día. El intervalo máximo de tiempo entre dosis en la pauta de tres veces al día no debe superar las 12 horas. La dosis inicial usual de gabapentina para los pacientes recién diagnosticados es de 900 mg/día. Niños de 3-12 años: La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día Día 1, 20 mg/kg/día el Día 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día. No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años. Dolor Neuropático La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándose en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día). La eficacia de gabapentina ha sido demostrada en varios estudios clínicos con una duración máxima de 7 a 8 semanas. Pacientes con la función renal alterada: Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal

Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Rango* de la dosis diaria total (mg/día)
≥ 80	900 - 3600 mg
50 - 79	500 - 1800 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150 - 600 mg
< 15	150 - 300 mg

imagen en pág. 211

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

Acontecimiento adverso* (AA)	Gabapentina ^a N = 543	Placebo ^b N = 378
Somnolencia	105 (19,3)	3 (0,7)
Vértigos	93 (17,1)	26 (6,9)
Ataxia	68 (12,5)	21 (5,6)
Fatiga	60 (11,0)	19 (5,0)
Nistagmus	45 (8,3)	15 (4,0)
Dolor de cabeza	44 (8,1)	34 (9,0)
Tembor	37 (6,8)	12 (3,2)
Náuseas y/o vómitos	35 (6,4)	27 (7,1)
Diarrea	23 (4,2)	7 (1,9)
Ampliopia ^c	22 (4,1)	4 (1,1)
Rinitis	22 (4,1)	14 (3,7)
Aumento de peso	16 (2,9)	6 (1,6)
Faringitis	15 (2,8)	6 (1,6)
Diarrea	13 (2,4)	2 (0,5)
Nerviosismo	13 (2,4)	7 (1,9)
Dispepsia	12 (2,2)	2 (0,5)
Anorexia	12 (2,2)	0 (0,0)
Tos	11 (2,0)	7 (1,9)
Dolor abdominal	10 (1,8)	5 (1,3)
Dolor de espalda	10 (1,8)	2 (0,5)
Depresión	10 (1,8)	2 (0,5)
Pensamientos anormales	9 (1,7)	2 (0,5)
Secadad de boca o garganta	9 (1,7)	2 (0,5)
Edema periférico	9 (1,7)	1 (0,3)
Confusión	9 (1,7)	7 (1,9)
Estreñimiento	8 (1,5)	3 (0,8)
Impotencia	8 (1,5)	4 (1,1)
Anormalidades dentales	8 (1,5)	1 (0,3)
Eritema	8 (1,5)	1 (0,3)
Diarrea	7 (1,3)	2 (0,5)
Infección vírica	7 (1,3)	2 (0,5)
Fiebre	7 (1,3)	5 (1,3)
Puntadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Abrasión	7 (1,3)	3 (0,8)
Prurito	7 (1,3)	2 (0,5)
Aumento del apetito	6 (1,1)	3 (0,8)
Disminución del rto. leucocitario	6 (1,1)	1 (0,3)
Insomnio	6 (1,1)	7 (1,9)
Acné	6 (1,1)	2 (0,5)
Fractura	6 (1,1)	3 (0,8)
Vasodilatación	6 (1,1)	1 (0,3)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coordinación anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labilidad emocional	6 (1,1)	1 (0,3)

a) Término preferencial de COSTART b) Más de un acontecimiento antiepiléptico de base c) Visión borrosa

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

TABLA 3. Incidencia de acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento en niños de 3 a 12 años en estudios controlados en combinación con otros antiepilépticos (acontecimientos en al menos un 2% de los pacientes tratados con gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo).

Sistema corporal / Evento adverso	Gabapentina ^a N = 19	Placebo ^b N = 128
Organismo en general		
Infección vírica	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	1,6
Fatiga	0,8	3,4
Digestivo		
Náuseas y/o Vómitos	8,4	7,0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8,4	4,7
Hostilidad	7,6	2,3
Labilidad emocional	4,2	1,6
Vértigo	2,5	1,6
Hiperquinesia	2,5	0,8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3,4	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

* Más de un tratamiento farmacológico de base con antiepilépticos

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo incluyeron: faringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media. Otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos A continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior. Organismo en general: malestar, edema facial Sistema cardiovascular: hipertensión Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis Sistemas hematológico y linfático: púrpura descrita más frecuentemente como cardenales, resultantes de traumatismos físicos. Sistema musculoesquelético: artralgia Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, aumento/disminución o ausencia de reflejos, paréresia, ansiedad y hostilidad Aparato respiratorio: neumonía Sistema urogenital: infección del tracto urinario Sentidos especiales: visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual. Cincuenta y nueve pacientes mayores de 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos comunicados por estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en individuos más jóvenes. La dosis debe ajustarse a pacientes con la función renal alterada (ver 4.2. Posología y forma de administración). Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y que no fueron comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados en adultos como terapia combinada son: Sistema digestivo: moniliasis oral Sistema nervioso: desaparición del aura Sistema respiratorio: pseudo-difteria. Acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en monoterapia: El perfil de acontecimientos adversos en los estudios controlados en monoterapia, fue similar al de los estudios en los que se utilizó en combinación Dosis de farmacovigilancia Se ha comunicado muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido ninguna relación causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente y como parte de la experiencia tras la comercialización de gabapentina se han comunicado en muy raras ocasiones casos de pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabéticos y elevación de las pruebas de función hepática. Abandono del tratamiento por acontecimientos adversos Aproximadamente un 7% de los 2074 adultos y adolescentes y un 8% de los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espasticidad, o migraña que recibieron gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización abandonaron estos ensayos debido a un acontecimiento adverso. Los acontecimientos que más frecuentemente se asociaron con el abandono del estudio en adultos fueron somnolencia (1,2%), ataxia (0,8%), fatiga (0,6%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y en niños somnolencia (1,4%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Casi todos los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario. 4.3. Sobredosis Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad de las sobredosis. Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes** Cada cápsula contiene celulosa microcristalina, estearato magnésico y laurilsulfato sódico. **6.2. Incompatibilidades** Ninguna. **6.3. Periodo de validez** Dosis 6.4. Precauciones especiales de conservación No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente** Blister de PVC/PVDF transparente / lámina de aluminio. GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación** Ninguna. **7. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMBINO PHARM S.L.** Fructuós Gelabert, E. 08970 Sant Joan Despí, BARCELONA. PRESENTACIÓN Y PRECIOS Gabapentina Combinó Pharm 300 mg cápsulas EFG PVL 28,16€ PVP 46,49€ PVP IVA 46,35€. Gabapentina Combinó Pharm 300 mg 500 cápsulas EFG PVL 140,80€ PVP 164,68€ PVP IVA 171,27€. Gabapentina Combinó Pharm 400 mg 90 cápsulas EFG PVL 34,61€ PVP 51,74€ PVP IVA 53,43€. Gabapentina Combinó Pharm 400 mg 500 cápsulas EFG PVL 173,06€ PVP 202,41€. PVP IVA 210,57€. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 64723. **64733, 64734. 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 06/05/02, 03/05/02. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2002.

