

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 10
Número 7
OCTUBRE
2003

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 421 **La significación del afrontamiento como variable terapéutica para el desenlace clínico de la terapia psicológica en la esquizofrenia**
K. Andres, et al
- 430 **Un método para controlar una tasa alta de respuesta al placebo en una comparación de venlafaxina XR y diacepam en el tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada**
D. Hackett, et al
- 438 **Depresión y ansiedad en pacientes con derivación aortocoronaria**
J. Rymaszewska, et al
- 446 **La relevancia de la conducta suicida en la cárcel y los suicidios en prisión**
S. Fruehwardt, et al
- 453 **Predicción de la presencia e intensidad del trastorno por estrés postraumático en víctimas de un ataque con bomba 32 meses después**
L. Jehel, et al
- CARTAS AL DIRECTOR
- 461 **Consideraciones estadísticas sobre la cuestión de una selección de centros discriminatorios en el análisis de un ensayo clínico. En respuesta al artículo "Un método para controlar una tasa alta de respuesta al placebo en una comparación de venlafaxina XR y diacepam con trastorno de ansiedad generalizada"**
B. Falissard
- 464 **Ref. Zurdera en los subtipos de esquizofrenia**
I. Denakhshan

saned
SANIDAD EDICIONES

Ahora puede ver

la diferencia con

ZELDOX[®]

(ziprasidona HCl)



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



pfizer

LA VIDA POR DELANTE

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

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

tratamiento por vía oral no es apropiado, durante un máximo de 3 días consecutivos. Tan pronto como se considere adecuado desde el punto de vista clínico, debe interrumpirse el tratamiento con ziprasidona polvo y disolvente para solución inyectable y comenzarse a utilizar ziprasidona por vía oral. El médico debe tener en cuenta que ziprasidona podría prolongar el intervalo QT (ver 4.3 y 4.4). **4.2 Posología y Forma de Administración:** Inyección intramuscular. El tratamiento con la formulación intramuscular únicamente debería usarse en pacientes en los que el tratamiento con una formulación oral se considere inadecuado. **Adultos.** La dosis recomendada es de 10 mg, administrada a demanda hasta una dosis máxima de 40 mg al día. Se pueden administrar dosis de 10 mg cada 2 horas. Algunos pacientes pueden requerir una dosis inicial de 20 mg a la cual le puede seguir una nueva dosis de 10 mg transcurridas 4 horas. Después pueden administrarse dosis de 10 mg cada 2 horas hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. No se ha estudiado la administración intramuscular de ziprasidona durante más de 3 días consecutivos. Si está indicado el tratamiento a largo plazo, debería reemplazarse tan pronto como sea posible la administración intramuscular de ziprasidona por las cápsulas de administración oral de 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, espafloxacin, 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, espafloxacin, 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. Lítio - 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 anejo			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 e 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 anejo			Erupción macropapular, erupción, urticaria	Piorrasis, alteraciones en la piel
Órganos de los sentidos		Visión anormal		Amiblopiá, 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

Organosistema	Muy comunes (>10%)	Comunes (>1% - <10%)	Poco comunes (>0,1% - <1%)	Raros (>0,001% - <0,1%)
Organismo en general		Altera. dolor de cabeza	Dolor	Reacción alérgica, febril
Cardiovascular			Hipotensión postural, fatigabilidad	Migraña
Digestivo		Esfreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, aumento de la salivación, náuseas, vómitos	Flatulencia	Edema en la lengua
Hemático y linfático				Eosinofilia
Metabólico y nutricional			Sexo	Incremento de la lipasa, dislipidemia
Musculo-esquelético			Alteraciones en las articulaciones, calambres en las piernas	Mialgia, miastenia
Nervioso	Somnolencia	Agitación, ansiedad, mareo, distonía, síndrome extrapiramidal, hiperreflexia, temblor	Rigidez en la nuca, debilidad, parálisis, trastorno del habla, dislexia tardía.	Sueños anormales, marcha anormal, acinesia, alucinaciones, neurasia, parálisis, vértigo
Respiratorio			Rinitis	
Piel y anexos			Erucción maculopapular, erupción urticaria	Prurito, alteraciones en la piel
Órganos de los sentidos		Vision anormal.		Amblipia, conjuntivitis, sequedad ocular
Urogenital				Disuria, ginecomastia, disfunción eréctil, incontinencia urinaria

EUROPEAN PSYCHIATRY

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

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

Secretariat: Hôpital de la Salpêtrière, INSERM U 302, Pavillon Clérambault, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Tel: (33) 01 42 16 16 56. Fax: (33) 01 45 85 28 00

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

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

Consejeros estadísticos: A. Heyting (Damarken), N. Takei (Hamamatsu), B. 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 París, cedex 15, Francia.

Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

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

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

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

España: Ordinario: 68€. Institución: 84€

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

Publicación Bimensual (8 números al año).

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

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

Copyright de los textos originales 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. 7 - Octubre 2003

ARTÍCULOS ORIGINALES

- La significación del afrontamiento como variable terapéutica para el desenlace clínico de la terapia psicológica en la esquizofrenia**
K. Andres, M. Pfammatter, A. Fries, H.D. Brenner 421
- Un método para controlar una tasa alta de respuesta al placebo en una comparación de venlafaxina XR y diazepam en el tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada**
D. Hackett, V. Haudiquet, E. Salinas 430
- Depresión y ansiedad en pacientes con derivación aortocoronaria**
J. Rymaszewska, A. Kiejna, T. Hadry's 438
- La relevancia de la conducta suicida en la cárcel y los suicidios en prisión**
S. Fruehwarld, P. Frottier, T. Matschnig, R. Eher 446
- Predicción de la presencia e intensidad del trastorno por estrés posttraumático en víctimas de un ataque con bomba 32 meses después**
L. Jehel, S. Paterniti, A. Brunet, C. Duchet, J. D. Guelfi 453
- CARTAS AL DIRECTOR**
- Consideraciones estadísticas sobre la cuestión de una selección de centros discriminatorios en el análisis de un ensayo clínico. En respuesta al artículo "Un método para controlar una tasa alta de respuesta al placebo en una comparación de venlafaxina XR y diazepam con trastorno de ansiedad generalizada"**
B. Falissard 461
- Ref. Zurdera en los subtipos de esquizofrenia**
I. Derakhshan 464

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

INDENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO GABAPENTINA COMBINO PHARM 100mg cápsulas EFG (no comercializado) GABAPENTINA COMBINO PHARM 300mg cápsulas EFG, GABAPENTINA COMBINO PHARM 400mg cápsulas EFG. 2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA 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 el 6.1.3. FORMA FARMACÉUTICA Cápsulas 300 mg: Cápsulas de gelatina dura de color rosa. CÁPSULAS 400 mg: Cápsulas de gelatina dura de color blanco. 4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas: Epilepsia GABAPENTINA COMBINO PHARM es un 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 aumentarse administrando 300 mg tres veces al día en el día 1 u utilizando una de las siguientes aproximaciones:

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

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividida en tres dosis equitativas. Dosis de mantenimiento: 900mg=300mg tres veces al día, 1200mg=400mg tres veces al día, 1800mg=2x300mg tres veces al día, 2400mg=2x1200mg tres veces al día, 3600mg=3x1200mg tres veces al día. El intervalo mínimo 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 a 12 años: La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día el Día 1, 20 mg/kg/día el Día 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día. No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años. Dolor Neuropático La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándose en casos necesarios en las dosis de 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	Rango de la dosis diaria (mg/día)
> 80	900 - 3600 mg
60 - 80	600 - 2400 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150* - 600 mg
< 15	150* - 300 mg

a La dosis diaria total debe administrarse dividida en tres veces al día. 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 en pacientes con gabapentina, una retirada brusca de los fármacos anticonvulsivos en pacientes epilépticos puede precipitar un status epiléptico. Cuando sea preciso una reducción de la dosis, retirada gradualmente o sustitución de la medicación anticonvulsiva, 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 anticonvulsivos orales que contienen nortriptidina y/o etil estroadiol no influye en la farmacocinética en estado de equilibrio de ambos componentes. La coadministración de gabapentina con antiácidos reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina dos horas después de la administración de antiácidos. 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 triacresol de Ames N-Embrazco SGB cuando se añadió gabapentina a otros anticonvulsivos. 4.6. Embarazo y lactancia No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Los estudios de reproducción en ratón, ratas 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 anticonvulsivos, gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas por otra parte leve 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 antiepilépticos, no fue posible determinar qué fármacos, en su caso, se asoció con acontecimientos adversos. Indicados en los ensayos clínicos controlado 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 2. Resumen de los signos y síntomas observados en un porcentaje > 1% de los pacientes tratados con gabapentina como terapia combinada en los estudios

Acontecimiento adverso (AA)	Gabapentin ^a N=543	Placebo ^b N=378
Somnolencia	105 (19,3)	3 (0,7)
Vértigos	93 (17,1)	26 (6,9)
Ataxia	84 (15,5)	15 (4,0)
Fatiga	60 (11,0)	19 (5,0)
Nistagmo	45 (8,3)	15 (4,0)
Dolor de cabeza	44 (8,1)	14 (3,7)
Tembor	37 (6,8)	12 (3,2)
Nauseas y/o vómitos	33 (6,1)	11 (3,0)
Prurito	32 (5,9)	21 (5,6)
Hinchazón	23 (4,2)	4 (1,1)
Insomnio	14 (2,6)	14 (3,7)
Aumento de peso	16 (2,9)	6 (1,6)
Faringitis	15 (2,8)	6 (1,6)
Artralgia	14 (2,6)	1 (0,3)
Tos	10 (1,8)	7 (1,9)
Dolor abdominal	10 (1,8)	2 (0,5)
Dolor de espalda	9 (1,7)	1 (0,3)
Entealergia generalizada	9 (1,7)	1 (0,3)
Pensamientos anormales	9 (1,7)	2 (0,5)
Secundia de boca o garganta	9 (1,7)	2 (0,5)
Entealergia periférica	9 (1,7)	2 (0,5)
Confusión	9 (1,7)	7 (1,9)
Estreñimiento	8 (1,5)	3 (0,8)
Prurito	8 (1,5)	3 (0,8)
Anormalidades dentales	8 (1,5)	1 (0,3)
Entealergia	8 (1,5)	6 (1,6)
Diarrea	7 (1,3)	2 (0,5)
Infección vírica	7 (1,3)	4 (1,1)
Prurito	7 (1,3)	7 (1,9)
Puntadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Albúmina	7 (1,3)	0 (0,0)
Prurito	7 (1,3)	2 (0,5)
Aumento del apetito	6 (1,1)	3 (0,8)
Disminución del no. leucocitario	6 (1,1)	2 (0,5)
Prurito	6 (1,1)	3 (0,8)
Acné	6 (1,1)	5 (1,3)
Fractura	6 (1,1)	3 (0,8)
Modificación de la función renal	6 (1,1)	1 (0,3)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coordinación anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labridad emocional	6 (1,1)	5 (1,3)

a) Término preferencial de COSTAR b) Término farmacológico antiepiléptico de base c) Visión borrosa

Los acontecimientos adversos más comúnmente observados en el uso de gabapentina en combinación con otros antiepilépticos en niños de 3 a 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	Gabapentin ^a N=119*	Placebo ^b N=128
Organismo en general	10,9	3,1
Infección vírica	8,1	3,1
Aumento de peso	3,4	1,6
Fatiga	0,8	1,6
Digestivo	8,4	7,0
Nauseas y/o vómitos	8,4	7,0
Sistema nervioso	8,4	7,0
Somnolencia	8,4	2,3
Hostilidad	7,6	2,3
Labilidad emocional	4,2	1,6
Vértigo	2,5	1,6
Nistagmo	1,6	1,6
Sistema respiratorio	2,5	0,8
Bronquitis	1,6	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

* Más del 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, náuseas, convulsiones, diarrea, anorexia, los y otros male. Otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos a continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior. Organismo en general: astenia, malestar, edema facial Sistema cardiovascular: hipertensión Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis Sistema hematológico y linfático: purpura descritos más frecuentemente como cardinales, resultantes de traumatismos físicos. Sistema musculoesquelético: artalgia Sistema nervioso: vértigo, hipersensibilidad, aumento/disminución o ausencia de reflejos, parestias, ansiedad y hostilidad Aparato respiratorio: neumonía Sistema uronrenal: infección del tracto urinario Sentidos especiales: visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual. Concurrencia y nuevos pacientes mayores de 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos comunicados por estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en individuos más jóvenes. La dosis debe ajustarse en pacientes con la función renal alterada (ver 4.2. Posología y forma de administración). Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y que no fueron comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados en adultos como terapia combinada son: Sistema digestivo: moflisis al 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 Datos farmacocinéticos Se han comunicado muestras 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, entera multifrome, 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 a los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espiquidosis, o migraña que recibieron gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización abandonaron estos ensayos debido a un acontecimiento adverso. Los acontecimientos que se asociaron más frecuentemente se asocian con el abandono del estudio en adultos fueron somnolencia (1,2%), fatiga (0,8%), fatiga (0,6%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y en niños somnolencia (1,4%), hiperplexia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Casos: todos los participantes tuvieron movimientos sísmicos, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario. 4.9. Sobredosis Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluyó vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y vómitos. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducción absorbida de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosisación 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 lista renal, puede estar indicada la hemodiálisis. 6. 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 Dos años. 6.4. Precauciones especiales de conservación No conservar a temperatura superior a 30°C. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente Blisters de PVC/PVDC 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. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMBINO PHARM S.L. URUGUAY Góndol 6, E. 08970 Sant Joan Despí, BARCELONA. PRESENTACIÓN Y PRECIOS Gabapentina Combiopharm 300 mg 30 cápsulas EFG PVP 18,16€ PVP 46,49€ PVP IVA 48,35€ Gabapentina Combiopharm 300 mg 50 cápsulas EFG PVP 14,00€ PVP 164,68€ PVP IVA 171,27€ Gabapentina Combiopharm 400 mg 30 cápsulas EFG PVP 14,61€ PVP 57,14€ PVP IVA 59,83€ Gabapentina Combiopharm 400 mg 500 cápsulas EFG PVP 173,96€ PVP 202,41€ PVP IVA 210,51€ 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN 64729, 64733, 64734 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. FROXINOR 20 mg comprimidos con cubierta pelada. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada comprimido contiene como principio activo: Paroxetina (D.O.E.) (hidrocloruro, hemihidrato) 20 mg. FORMA FARMACÉUTICA. Comprimidos. Modo de empleo. Se prescriben como tratamiento de mantenimiento. Los comprimidos son ovalados, bicóncavos, blancos o ligeramente rotados. DATOS CLÍNICOS. INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Tratamiento de la depresión. Tratamiento preventivo de las recaídas y recidivas de la depresión. El tratamiento prolongado con paroxetina mantiene su eficacia durante períodos de hasta 1 año. Tratamiento de los trastornos obsesivos compulsivos. En un ensayo clínico controlado con placebo, paroxetina se mostró eficaz durante un año, en el tratamiento de los trastornos obsesivos compulsivos. En los ensayos clínicos disponibles no se ha distinguido entre pacientes con y sin agorafobia, pero la mayoría de los incluidos en ellos (más del 80%) tenían agorafobia. La eficacia de la paroxetina en el tratamiento del trastorno por ansiedad se mantuvo durante períodos de hasta 3 años. Tratamiento de la fobia social. Tratamiento del trastorno de ansiedad por separación (TAS) y del trastorno de ansiedad por abandono (TAA). Adultos: Se recomienda una dosis de 20 mg/día. En algunos pacientes, que no responden a la dosis de 20 mg, puede ser necesario aumentar la dosis gradualmente con incrementos de 10 mg/día hasta un máximo de 50 mg/día, en función de la respuesta clínica. Como con todos los fármacos antidepressivos, la dosisificación se debe revisar, y ajustar si es necesario, a las 2-3 semanas de inicio del tratamiento, se considere el tratamiento apropiado. Los pacientes que no responden a una dosis de 40 mg/día, pueden responder a una dosis de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 60 mg/día. Trastorno por ansiedad ("panic disorder"). La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg (cada semana), de acuerdo con la respuesta obtenida. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con incrementos de 10 mg/día, con incrementos de 10 mg (cada semana). En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis hasta 6

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

ORIGINAL ARTICLES

- The significance of coping as a therapeutic variable for the outcome of psychological therapy in shizophrenia**
K. Andres, M. Pfammatter, A. Fries, H.D. Brenner 421
- A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder**
D. Hackett, V. Haudiquet, E. Salinas 430
- Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients**
J. Rymaszewska, A. Kiejna, T Hadry's 438
- The relevance of suicidal behaviour in fail and prison suicides**
S. Fruehwarld, P. Frottier, T. Matschning, R. Eher 446
- Prediction of the occurrence and intensity of post-traumatic stress disorder in victims 32 months after bomb attack**
L. Jehel, S. Paterniti, A. Brunet, C. Duchet, J. D. Guelfi 453

LETTERS TO THE DIRECTOR

- Statistical considerations about the question of a selection of discriminating centres in the analysis of clinical trial. In response to the paper: "A method for controlling for high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR diazepam in the shortterm treatment of patients with generalised anxiety disorder"**
B. Falissard 461
- Re. Sinistrality in subtypes of schizophrenia**
I. Denakhshan 464



EXELON[®]

rivastigmina

PRIMER inhibidor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa



En el tratamiento de los síntomas
neuropsiquiátricos en la enfermedad
de Alzheimer^(1,2)



Mejora significativamente:⁽¹⁾

- Trastornos de sueño
- Delirios y alucinaciones
- Agitación e irritabilidad



**Proporciona mejorías
significativas en la conducta
a largo plazo: 2 años⁽²⁾**



**Permite reducción / retirada
del uso de psicofármacos⁽¹⁾**

 NOVARTIS

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: EXELON 1,5 mg cápsulas duras, EXELON 3 mg cápsulas duras, EXELON 4,5 mg cápsulas duras, EXELON 6 mg cápsulas duras, EXELON 2 mg/ml Solución Oral. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** EXELON 1,5 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 1,5 mg de rivastigmina. EXELON 3 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 3 mg de rivastigmina. EXELON 4,5 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 4,5 mg de rivastigmina. EXELON 6 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 6 mg de rivastigmina. EXELON 2 mg/ml Solución Oral: Cada ml contiene hidrogenotartarato de rivastigmina correspondiente a 2 mg de rivastigmina base. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas duras, Solución oral. **DATOS CLÍNICOS:** **Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave. **Posología y forma de administración:** Administración: El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo con las directrices actuales. La terapia con rivastigmina debe iniciarse sólo si hay un cuidador disponible, el cual controlará regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Rivastigmina debe administrarse dos veces al día, con el desayuno y con la cena. Las cápsulas deben tragarse enteras. La dosis prescrita de solución debe extraerse del frasco mediante la jeringa de dosificación oral incluida en la caja. Rivastigmina solución oral puede tomarse directamente de la jeringa. Rivastigmina solución oral y rivastigmina cápsulas pueden intercambiarse siempre que las dosis sean iguales. **Dosis inicial:** 1,5 mg dos veces al día. **Determinación de la dosis:** La dosis inicial es de 1,5 mg dos veces al día. Si esta dosis es bien tolerada después de como mínimo dos semanas, la dosis puede incrementarse a 3 mg dos veces al día. Posteriores aumentos a 4,5 y a 6 mg dos veces al día deben estar basados en la buena tolerabilidad de la dosis previamente administrada y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente. Si se observan reacciones adversas (p.ej. náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida del apetito) o disminución de peso durante el tratamiento, éstos pueden responder omitiendo una o más dosis. Si las reacciones adversas persisten, la dosis diaria deberá reducirse temporalmente a la dosis anterior bien tolerada. **Dosis de mantenimiento:** La dosis eficaz es 3 a 6 mg dos veces al día; para alcanzar el máximo beneficio terapéutico los pacientes deberán mantenerse en su dosis máxima bien tolerada. La dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día. La terapia de mantenimiento puede continuarse mientras exista beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en pacientes tratados con dosis menores a 3 mg dos veces al día. Debe considerarse la interrupción cuando no exista ya evidencia de efecto terapéutico. No puede predecirse la respuesta individual a rivastigmina. El efecto del tratamiento no se ha estudiado en ensayos controlados con placebo de más de 6 meses. **Reinicio del tratamiento:** Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día. El ajuste de dosis se realizará como se ha descrito anteriormente. **Insuficiencia renal y hepática:** Debido a un aumento en la exposición al fármaco en el caso de insuficiencia renal e insuficiencia hepática ligera a moderada, las recomendaciones de dosificación deben ser controladas cuidadosamente para ajustarse a la tolerancia individual en este grupo de pacientes. **Niños:** No está recomendado el uso de rivastigmina en niños. **Contraindicaciones:** El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a rivastigmina, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación. Insuficiencia hepática grave, ya que no ha sido estudiado en este grupo de población. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La incidencia y gravedad de las reacciones adversas aumentan generalmente a dosis elevadas. El tratamiento deberá siempre iniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día e ir ajustando a la dosis de mantenimiento del paciente. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, este deberá reiniciarse con la dosis de 1,5 mg dos veces al día para reducir la posibilidad de reacciones adversas (ej. vómitos) (ver "Posología y forma de administración"). Determinación de la dosis: se han observado efectos adversos (ej. hipertensión, alucinaciones) poco tiempo después de aumentar la dosis. Estos pueden remitir al reducir la dosis. En otros casos, se interrumpió el tratamiento con Exelon (ver 4.8. Reacciones Adversas). Pueden producirse trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia en mujeres. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pierden peso. Los inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina, se han asociado con pérdidas de peso en estos pacientes. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente. Tal como ocurre con otros colinomiméticos, se recomienda precaución cuando se utilice rivastigmina en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo aurículoventricular) (ver "Reacciones adversas"). Tal como ocurre con otros fármacos colinérgicos, rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas ácidas. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástricas o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades. Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deberán ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad obstructiva pulmonar. Los fármacos colinomiméticos pueden inducir o exacerbar una obstrucción urinaria y convulsiones. Se recomienda precaución al tratar pacientes predispuestos a estas enfermedades. Uno de los excipientes presentes en Exelon solución oral es el benzoato sódico. El ácido benzoico es ligeramente irritante para piel, ojos y mucosas. No se ha investigado el uso de rivastigmina en pacientes con demencia de Alzheimer grave, otros tipos de demencia u otros tipos de trastornos de la memoria (p.ej. descenso cognitivo relacionado con la edad). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina puede exagerar los efectos de los relajantes musculares del tipo succinilcolina durante la anestesia. Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos, rivastigmina no deberá administrarse concomitantemente con otros fármacos colinomiméticos y puede interferir con la actividad de medicaciones anticolinérgicas. No se observó interacción farmacocinética entre rivastigmina y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios en voluntarios sanos. El aumento del tiempo de protrombina inducido por warfarina no está afectado por la administración de rivastigmina. No se observaron efectos adversos sobre la conducción cardíaca tras la administración concomitante de digoxina y rivastigmina. Debido a su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros fármacos parecen poco probables, aunque rivastigmina puede inhibir el metabolismo de otros fármacos mediado por la butirilcolinesterasa. **Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No se observaron efectos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionofetal en ratas y conejos, excepto a dosis relacionadas con la toxicidad materna. En estudios peri/postnatales en ratas se observó un aumento del periodo de gestación. No se ha establecido la seguridad de rivastigmina en el embarazo en humanos y deberá administrarse a mujeres gestantes sólo cuando el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto. **Lactancia:** En animales, rivastigmina se excreta en leche materna. En humanos se desconoce si rivastigmina se excreta en la leche materna; por tanto, las pacientes tratadas con rivastigmina no deberán amamantar a sus hijos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La enfermedad de Alzheimer puede provocar un deterioro gradual de la capacidad de conducción o comprometer la capacidad de utilizar maquinaria. Además, rivastigmina puede provocar mareos y somnolencia, principalmente cuando se inicia el tratamiento o al aumentar la dosis. Por tanto, el médico evaluará regularmente la capacidad de los pacientes con Alzheimer para seguir conduciendo o manejando maquinaria compleja. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas del fármaco más comúnmente notificadas son reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (38 %) y vómitos (23 %), especialmente durante la fase de determinación de dosis. En los ensayos clínicos se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles a las reacciones adversas gastrointestinales del fármaco y a la pérdida de peso. Las reacciones adversas del fármaco que se enumeran a continuación en la tabla 1, se han obtenido tanto de los ensayos clínicos con Exelon como desde la introducción de Exelon en el mercado.

Tabla 1*

Infeciones e infestaciones	Infeción urinaria
Muy rara	
Trastornos psiquiátricos	
Habitual	Agitación - Confusión
No habitual	Insomnio - Depresión
Muy rara	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy habitual	Mareos
Habitual	Dolor de cabeza - Somnolencia - Temblor
No habitual	Síncope
Rara	Crisis epilépticas
Trastornos cardíacos	
Muy rara	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Rara	Angina de pecho
Trastornos vasculares	
Muy rara	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy habitual	Náuseas - Vómitos - Diarrea - Pérdida de apetito
Habitual	Dolor abdominal y dispepsia
Rara	Úlcera gástrica y duodenal
Muy rara	Hemorragia gastrointestinal - Pancreatitis
Trastornos de piel y de tejidos subcutáneos	
Habitual	Aumento de la sudoración
Rara	Rash
Trastornos generales	
Habitual	Fatiga y astenia - Malestar
No habitual	Caidas accidentales
Investigaciones	
Habitual	Pérdida de peso

* Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, la más frecuente primero utilizando la siguiente convención: muy habituales (> 1/10); habituales (> 1/100, <1/10); no habituales (> 1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), incluido notificaciones aisladas.

Sobredosis: Síntomas: La mayoría de las sobredosis accidentales no se han asociado con signos o síntomas clínicos y prácticamente todos los pacientes continuaron el tratamiento con rivastigmina. Los síntomas que han aparecido en algunas de estas sobredosis incluyen náuseas, vómitos, diarrea, hipertensión o alucinaciones. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca puede aparecer también bradicardia y/o síncope.

pe. En un caso se produjo la ingestión de 46 mg; tras un tratamiento conservador, el paciente se recuperó totalmente a las 24 horas. **Tratamiento:** Debido a que la rivastigmina posee una semivida plasmática de aprox. 1 hora y una acción de la inhibición de la acetilcolinesterasa de aprox. 9 horas, se recomienda que en casos de sobredosisación se administre rivastigmina durante las 24 horas siguientes. En sobredosis acompañadas de náuseas y vómitos severos, deberá considerarse el uso de antieméticos. Deberá efectuarse el tratamiento sintomático de los otros efectos adversos, si se considera necesario. En sobredosis masivas puede utilizarse atropina. Se recomienda una dosis inicial de 0,03 mg/kg de sulfato de atropina por vía intravenosa, con dosis posteriores en función de la respuesta clínica, recomendando el uso de escopolamina como antídoto. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacológicas:** **Grupo farmacoterapéutico:** Anticolinesterásicos. Código ATC: N06D A03. Rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la liberación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así pues, rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico asociados con la enfermedad de Alzheimer. Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva enzimas temporalmente. En hombres jóvenes y sanos, una dosis oral de 3 mg disminuye la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR en aproximadamente un 40% dentro de las primeras 1,5 horas tras la administración. La edad de la enzima retorna a los niveles basales aprox. 9 horas después de haber alcanzado el efecto inhibidor máximo. La inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en el LCR por la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer depende directamente de la dosis hasta una dosis de 6 mg administrada dos veces al día, siendo ésta la más alta yada. La inhibición de la actividad de butirilcolinesterasa en LCR por rivastigmina en 14 pacientes tratados con rivastigmina con EA fue similar a la de la AChE. **Ensayos Clínicos:** La eficacia de Exelon se ha establecido utilizando tres ensayos de medida independientes y específicas de cada uno de los dominios, que eran valorados a intervalos regulares de períodos de tratamiento de 6 meses. Estas escalas son el ADAS-Cog (medida del rendimiento cognitivo), el CIBI (completa valoración global del paciente realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (valoración realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como ser personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres de la casa como la realización de compras, orientación los alrededores, así como la participación en actividades relacionadas con las finanzas, etc.). Los resultados de los ensayos clínicos relevantes agrupados a partir de dos ensayos de dosis flexible de los 3 ensayos pivote de 26 semanas de duración en pacientes con Demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave, se ven en la tabla 1. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el Cogen de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBI-Plus o al menos un 10% de mejoría en la PDS. Además, en la PDS se presenta una definición de la respuesta realizada posteriormente. La definición secundaria de respuesta requiere una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBI-Plus y sin empeoramiento en la PDS (ver tabla 1). Es importante destacar que las escalas utilizadas en esta indicación varían y que las comparaciones directas de los datos para agentes terapéuticos distintos no son válidas.

Medida de Respuesta	Intención de tratar		Última Observación Realizada	
	Rivastigmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rivastigmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: mejoría de al menos 4 puntos	21***	12	25***	12
CIBI-Plus: mejoría	29***	18	32***	19
PDS: mejoría de al menos un 10%	26***	17	30***	18
Mejoría de al menos 4 puntos en el ADAS-Cog sin empeoramiento en el CIBI-Plus y en la PDS	10*	6	12**	6

* p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Propiedades farmacocinéticas: **Absorción:** Rivastigmina se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción del fármaco con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aprox. 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de la biodisponibilidad absoluta tras una dosis de 3 mg es aprox. del 36% ± 13%. La administración de rivastigmina con alimento retrasa la absorción (t_{max}) en 90 minutos (cápsulas duras) ó 74 minutos (solución oral), disminuye la AUC (en un 43% para la solución oral) y aumenta el AUC en aprox. un 30% (cápsulas duras) ó un 9% (solución oral). **Distribución:** Rivastigmina se une débilmente a proteínas plasmáticas (aprox. 40%). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene un volumen aparente de distribución que oscila entre 1,8-2,7 l/kg. **Metabolismo:** Rivastigmina se metaboliza rápida y extensamente (semivida plasmática de aprox. 1 hora), principalmente por hidrólisis mediada por la colinesterasa al metabolito decarboxilado. In vitro, este metabolito muestra una inhibición mínima de la acetilcolinesterasa (<10%). Basándonos en la evidencia de estudios in vitro y en animales, las isoenzimas principales del citocromo P450 mínimamente implicadas en el metabolismo de rivastigmina. El aclaramiento plasmático total de rivastigmina de aprox. 130 l/h tras una dosis intravenosa de 0,2 mg y disminuyó hasta 70 l/h tras una dosis intravenosa de 0,4 mg. **Excreción:** No se ha hallado rivastigmina inalterada en orina; la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación. Tras la administración de rivastigmina marcada con ¹⁴C, la eliminación renal fue rápida y prácticamente completa (>90%) al cabo de 24 horas. Menos del 1% de la dosis administrada se excreta en las heces. No se produjo acumulación de rivastigmina o del metabolito decarboxilado en pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Personas d avanzadas:** La biodisponibilidad de rivastigmina es mayor en personas de edad avanzada que en voluntarios jóvenes sin embargo, estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 50 y 92 años no mostraron cambios en la biodisponibilidad en función de la edad. **Personas con insuficiencia hepática:** El valor de la biodisponibilidad fue aprox. un 60% superior y el valor de AUC de rivastigmina fue superior en más del doble en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada comparado con sujetos sanos. **Personas con insuficiencia renal:** Los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina fueron superiores en más del doble en personas con insuficiencia renal moderada comparado con sujetos sanos; sin embargo, no hubo cambios en los valores de C_{max} y AUC de rivastigmina en personas con insuficiencia renal grave. **Datos preclínicos sobre seguridad:** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, y perros evidenciaron sólo efectos asociados con una acción farmacológica exagerada. No se observó toxicidad en órganos diana. En los estudios en animales no se alcanzaron los márgenes de seguridad de exposición en humano dado a la sensibilidad de los modelos animales utilizados. Rivastigmina no resultó mutagénica en una batería estándar de tests in vitro e in vivo, excepto en un test de aberración cromosómica de linfocitos humanos periféricos a una dosis de 100 µg/ml. Estudios de toxicidad en ratas y ratones mostraron que la exposición a rivastigmina y a sus metabolitos no resultó tóxica en humanos. Cuando se normaliza respecto a la superficie corporal, la exposición a rivastigmina y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos de 12 mg/día, cuando se compara a la dosis máxima en humanos, en animales se alcanza un múltiplo de aproximadamente 6 veces. En animales, rivastigmina cruza la placenta y se excreta en la leche. Estudios por vía oral en ratas y conejos no indicaron potencial teratogénico por parte de rivastigmina. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** **Exelon cápsulas duras:** Gelatina, Estearato de magnesio, Metilhidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Sílice dihidratada, Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Dióxido de titanio (E171). **Exelon solución oral:** Benzoato sódico, Ácido cítrico, Citrato sódico, Colorante amarillo de quinoleína soluble en agua (E104), Agua purificada. **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** Exelon cápsulas duras: 5 años, Exelon solución oral: 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Exelon cápsulas duras: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Exelon solución oral: No almacenar por encima de 30°C. No refrigerar ni congelar. Mantener en posición vertical. **Naturaleza del recipiente:** Exelon cápsulas duras: Envase blíster con 14 cápsulas. PVC transparente con una lámina azul de recubrimiento. Cada caja contiene 2, 4 u 8 blísters. Exelon solución oral: Frasco de 120 ml con cierre de seguridad para niños, tubo sumergido y obturador de autocalineación. El frasco contiene además una jeringa para dosificación oral dentro de un tubo de plástico. Exelon 1,5 mg cápsulas duras: 56 cápsulas; PVP+IVA 49,90 €. 56 cápsulas: PVP+IVA 98,72 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 171,15 €. Exelon 3 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 103,59 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 177,48 €. Exelon 4,5 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 107,69 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 182,79 €. Exelon 6 mg cápsulas duras: 56 cápsulas: PVP+IVA 112,94 €. 112 cápsulas: PVP+IVA 189,61 €. Exelon 2 mg/ml solución oral: 120 ml: PVP+IVA 145,84 €. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Exelon cápsulas duras: No procede. Exelon solución oral: La cantidad prescrita de solución debe extraerse del frasco utilizando la jeringa para dosificación oral incluida en la caja. **Nombre o razón social y domicilio o sede del titular de la autorización de comercialización:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, Reino Unido. **Número(s) del registro comunitario de medicamentos:** Exelon cápsulas duras: EU/1/98/066/001-012, Exelon solución oral: EU/1/98/066/013, **Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización:** Exelon cápsulas duras: 12 Mayo 1998, Exelon solución oral: 3 Junio 1999. **Fecha de la revisión de 7 de Enero de 2003:** Régimen de prescripción y dispensación por el Sistema Nacional de Salud: Diagnóstico horario. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación normal.

Bibliografía:

1. Robert P. Understanding and Managing Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease and Related Dementias. *F. Rivastigmine. Current Medical Research and Opinion.* 2002;48(3):156-171.
2. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Denler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology.* 1998/1999; 11(4), 211-217.