

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 10  
Número 2  
MARZO  
2003

## ARTÍCULOS ORIGINALES

81 **La relación entre factores predisponentes, función premórbida y dimensiones de síntomas en la psicosis: un enfoque integrado**  
*A. Guerra, et al*

96 **Los transexuales: ¿qué deparará el futuro?**  
*A. Michel, et al*

107 **Zurdera en los subtipos de esquizofrenia**  
*S. Dollfus, et al*

113 **Medición de la percepción de emociones expresadas facialmente por un dispositivo computerizado: el método de análisis e investigación para la integración de las emociones (MARIE)**  
*P. Granato, et al*

## COMUNICACIONES BREVES

123 **El concepto de diagnóstico dual utilizado por los trabajadores sociales suecos tiene validez limitada en un examen que utiliza un enfoque diagnóstico estructurado**  
*M. Heilig, et al*

127 **Distonía inducida por neurolépticos: incidencia y factores de riesgo**  
*M. Ballerini, et al*

## CARTAS AL DIRECTOR

130 **Olanzapina al descubierto en trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento antidepressivo**  
*M. A. Crocq, et al*

132 **El estigma de la esquizofrenia entre estudiantes no graduados de medicina y enfermería**  
*A. Llerena, et al*

saned  
SANIDAD EDICIONES

Ahora puede ver

**la diferencia con**

**ZELDOX<sup>®</sup>**

(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, espafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol o cisaprida. (ver 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Intervalo QT:** Ziprasidona produce una prolongación, dependiente de la dosis, de carácter leve a moderado del intervalo QT (ver 4.8). Por tanto, ziprasidona no debería administrarse junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver 4.3 y 4.5). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia importante. Alteraciones electrolíticas como la hipotasemia 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, espafloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetron, mefloquina, sertindol o cisaprida. (ver 4.3). **Medicamentos para SNC/alcohol:** Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros fármacos de acción central y alcohol. **Efecto de ziprasidona sobre otros fármacos:** Todos los estudios de interacción se han realizado con ziprasidona administrada por vía oral. Un estudio *in vivo* con dextrometorfano no mostró una inhibición marcada de la CYP2D6 a concentraciones plasmáticas un 50% inferiores a las obtenidas tras la administración de 40 mg de ziprasidona dos veces al día. Los datos *in vitro*, indicaron que ziprasidona puede ser un inhibidor moderado de la CYP2D6 y de la CYP3A4. No obstante, no es probable que ziprasidona afecte la farmacocinética de fármacos metabolizados por estas 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<sub>max</sub> 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		Amiblopi, conjuntivitis, sequedad ocular
Urogenital				Disuria, ginecomastia, disfunción erectil, insuficiencia urinaria

1. **DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 100mg cápsulas EFG (no comercializado) GABAPENTINA COMBINO PHARM 300mg cápsulas EFG, GABAPENTINA COMBINO PHARM 400mg cápsulas EFG. 2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina. Lista de excipientes, en 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas 300 mg: Cápsulas de gelatina dura de color rosa. Cápsulas 400 mg: Cápsulas de gelatina dura de color blanco. 4. **DATOS CLÍNICOS** 4.1. **Indicaciones terapéuticas:** Epilepsia GABAPENTINA COMBINO PHARM es un 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 intrinsecamente 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 utilizando una de las siguientes aproximaciones:

DOSIS	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
900 mg	300 mg una vez al día	600 mg dos veces al día	900 mg dos veces al día
1200 mg	400 mg una vez al día	800 mg dos veces al día	1200 mg tres veces al día

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividido en tres dosis equitativas. Dosis de mantenimiento: 900mg – 3000mg tres veces al día, 1200mg – 400mg tres veces al día, 1800mg – 2x 300mg tres veces al día, 2400mg – 2x400mg tres veces al día, 3600mg – 3x1200mg 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 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 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	Rango* de la dosis diaria total (mg/día)
≥ 80	900 - 3600 mg
50 - 79	600 - 1800 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. b. Deben administrarse 300 mg en 4 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 anticonvulsivos en pacientes epilépticos puede precipitar un status epilepticus. Cuando sea preciso una reducción de la dosis, retirada del tratamiento, 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 contengan noretindona y/o etiln estradiol 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 tiras reactivas de Ames N-Multistrick 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, rata y conejo son adecuados, 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 el 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 máquinas:** 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 leves o moderadas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conducen o manejan maquinaria. 4.8. **Reacciones adversas:** Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en las que fue bien tolerada. 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 fármaco(s), en su caso, se asoció con acontecimientos adversos. Incidencia en los ensayos clínicos controlado La tabla siguiente relaciona los signos y síntomas que se observaron durante el tratamiento y que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes con crisis parciales en el transcurso de los ensayos controlados realizados que comparaban gabapentina con placebo. En estos estudios, se añadió gabapentina a placebo o 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 controlados con placebo (número (%)) de pacientes.

Acontecimiento adverso* (AA)	Gabapentina* N = 543	Placebo* N = 378
Somnolencia	105 (19,3)	3 (8,7)
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	23 (4,2)	27 (7,1)
Diplopía	23 (4,2)	7 (1,9)
Ambliopía*	23 (4,2)	4 (1,1)
Depresión	22 (4,1)	15 (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)
Artralgia	12 (2,2)	6 (1,6)
Mialgia	11 (2,0)	7 (1,9)
Insomnio	11 (2,0)	3 (0,8)
Dolor abdominal	10 (1,8)	9 (2,4)
Dolor de espalda	10 (1,8)	2 (0,5)
Edema periférico	10 (1,8)	7 (1,8)
Pensamientos anormales	9 (1,7)	5 (1,3)
Sequedad de boca o garganta	9 (1,7)	2 (0,5)
Confusión	9 (1,7)	7 (1,9)
Estreñimiento	9 (1,7)	2 (0,5)
Impotencia	8 (1,5)	1 (0,3)
Anormalidades dentales	8 (1,5)	1 (0,3)
Eritema	8 (1,5)	3 (0,8)
Diarrea	8 (1,5)	8 (2,1)
Infección vírica	7 (1,3)	8 (2,1)
Fractura	7 (1,3)	3 (0,8)
Punzadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Abrasion	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)	2 (0,5)
Depresión	6 (1,1)	5 (1,3)
Acné	6 (1,1)	3 (0,8)
Neuritis	6 (1,1)	2 (0,5)
Vasodilatación	6 (1,1)	1 (0,3)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coronización anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labilidad emocional	6 (1,1)	5 (1,3)

\* Término preferencial de COSTART  
# Más veces reportado farmacocinética antiepiléptica de los  
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 presenta 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* N = 119	Placebo* N = 128
Organismo en general		
Infección vírica	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	0,8
Fatiga		3,4
Digestivo		
Náuseas y/o Vómitos	6,4	7,9
Sistema nervioso		
Somnolencia	9,4	4,7
Hostilidad	7,6	1,6
Labilidad emocional	4,2	1,2
Vértigo	2,5	3,9
Hiperquinesia	2,5	0,8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3,4	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

\* Más el tratamiento farmacológico de base con antiepiléptico

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero con una frecuencia inferior al en el grupo placebo incluyen: fatigabilidad, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, ansiedad, tos y/o otros. Los 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 recibían gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior. Organismo en general: anemia, malestar, edema facial Sistema cardiovascular: hipertensión Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, ginevitis Sistema hematológico y linfático: púrpura descritos más frecuentemente con cardenales, resultados de traumatismos físicos. Sistema musculoesquelético: artralgia Sistema nervioso: fatiga, hiperquinesia, aumento/disminución o ausencia de reflejos, parestesias, 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 en pacientes con la función renal alterada (ver 4.5). 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 con 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 farmacocinética Se han comunicado muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido ninguna relación causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente, como parte de la experiencia tras la comercialización de gabapentina se han comunicado en mg raras ocasiones casos de pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glicosa 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 recibían 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 (1,2%), ataxia (0,8%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Casi todos los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario. 4.9. **Sobredosis:** Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 mg 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 por tanto, minimizar la toxicidad de la sobredosis. Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es necesariamente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede indicarse la hemodiálisis. 4. **DATOS FARMACÉUTICOS** 1. **Lista de excipientes:** Cada cápsula contiene celulosa microcristalina, estearato magnésico y butilmetilcelulosa. 2. **Incompatibilidades:** No aplicable. 3. **Período de validez:** 6 años. 4. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. 5. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Blisters de PVC/PVDC transparente / lámina de aluminio. GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: estuche con blisters conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. GABAPENTINA COMBINO PHARM 100 mg: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas. Envase clínico de 500 cápsulas. 6. **Instrucciones de uso y manipulación:** Ninguna. 7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja. 28108 Alcobendas Madrid. 8. **NUMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 100 mg: 64.855; GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg: 64.856; GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg: 64.857. 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** Junio/02. 10. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** GABAPENTINA COMBINO PHARM 100 mg cápsulas duras x 90. Código Nacional 770446; P.V.L.: 112 €. P.V.P.: 153,86 €. P.V.P.-IVA: 160,01 €. GABAPENTINA COMBINO PHARM 300 mg cápsulas duras x 90. Código Nacional 770447; P.V.L.: 112 €. P.V.P.: 153,86 €. P.V.P.-IVA: 160,01 €. GABAPENTINA COMBINO PHARM 400 mg cápsulas duras x 90. Código Nacional 770448; P.V.L.: 112 €. P.V.P.: 153,86 €. P.V.P.-IVA: 160,01 €.

# 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 Gueffi (Paris/Villejuif), R. Murray (London), M. Maj (Naples), CB Pull (Luxembourg), M. Ackenheil (Munich), P Bech (Copenhagen),

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

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

## Consejo Editorial

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

Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*  
Heun, Reinhard, *Bonn, Germany*  
Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove, Czech Republic*  
Huron, Caroline, *Paris, France*  
Krebs, Marie-Odile, *Paris, France*  
Kugener, Thomas, *Innsbruck, Austria*  
Licht, Rasmus Wentzer, *Risskov, Denmark*  
Lieb, Roselind, *Munich, Germany*  
Mallet, Luc, *Paris, France*  
Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*  
McGuire, Philip, *London, UK*  
Mico, Juan Antonio, *Cádiz, Spain*  
Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*  
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:** G. Sedvall (Stockholm); **Past President:** N. Sartorius (Geneva); **President Elect:** C.B. Pull (Luxembourg); **Secretary General:** M. Maj (Naples); **Treasurer:** K. Mann (Mainz); **Counsellors:** H Häfner (Mannheim), P. Boyer (Paris); **Section:** L Singer (Strasbourg).

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

## Director de la Edición Española: C. Ballús

saned

SANIDAD EDICIONES

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

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

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

España: Ordinario: 68€. Institución: 84€

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

Publicación Bimensual (8 números al año).

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

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

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

Difusión controlada por 

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA - REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

## Sumario

Vol. 10 - Núm. 2 - Marzo 2003

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### **La relación entre factores predisponentes, función premórbida y dimensiones de síntomas en la psicosis: un enfoque integrado**

*A. Guerra, P. Fearon, P. Sham, P. Jones, S. Lewis, I. Mata, R. Murria* ..... 81

#### **Los transexuales: ¿qué deparará el futuro?**

*A. Michel, A. Ansseau, J. J. Legros, W. Pitchot, C. Mormont* ..... 96

#### **Zurdera en los subtipos de esquizofrenia**

*S. Dollfus, J. A. Buijsrogge, K. Benali, P. Delamillieure, P. Brazo* ..... 107

#### **Medición de la percepción de emociones expresadas facialmente por un dispositivo computerizado: el método de análisis e investigación para la integración de las emociones (MARIE)**

*P. Granato, R. Bruyer* ..... 113

### COMUNICACIONES BREVES

#### **El concepto de diagnóstico dual utilizado por los trabajadores sociales suecos tiene validez limitada en un examen que utiliza un enfoque diagnóstico estructurado**

*M. Heilig, K. Forslund, M. Åsberg, U. Rydberg* ..... 123

#### **Distonía inducida por neurolepticos: incidencia y factores de riesgo**

*M. Ballerini, S. Bellini, C. Niccolai, V. Pieroni, M. Ferrara* ..... 127

### CARTAS AL DIRECTOR

#### **Olanzapina al descubierto en trastorno obsesivo-compulsivo resistente al tratamiento antidepresivo**

*M. A. Crocq, Ph. Leclercq, M. S. Guillon, P. E. Bailey* ..... 130

#### **El estigma de la esquizofrenia entre estudiantes no graduados de medicina y enfermería**

*A. Llerena, M. C. Cáceres, E. M. Peñas-Lledó* ..... 132

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](http://www.combino-pharm.es)

CONÓZCANOS

COMBINO  PHARM  
Calidad por Principio

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>En ensayos clínicos con olanzapina en más de 5.000 pacientes se presentaban niveles basales de glucosa en sangre  $\leq 7,8$  mmol/l o  $\leq 140$  mg/dl, la incidencia de niveles de glucosa en sangre  $\geq 11$  mmol/l (indicadores de diabetes) fue del 1,0% en comparación con el 0,9% observado con placebo. La incidencia de niveles de glucosa en sangre  $\geq 8,9$  mmol/l pero  $\leq 11$  mmol/l o  $\leq 158$  mg/dl (indicadores de hiperglucemia) fue del 2,0%, en comparación con el 1,6% observado con placebo. Se ha comunicado hiperglucemia como un acontecimiento espontáneo en muy escasas ocasiones (<0,01%).

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

curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes en tratamiento con fluvoxamina o cualquier otro inhibidor del CYP1A2. **Disminución de la biodisponibilidad:** El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina. No se ha hallado un efecto significativo en la farmacocinética de la olanzapina con fluvoxina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o cimetidina. **Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos:** la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos. La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 *in vitro* (e.g. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios *in vivo* donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19). La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante. **4.7. Embarazo y lactancia.** Embarazo: no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Muy escasamente, se han recibido comunicaciones espontáneas de temblor, hipertensión, letargo y somnolencia en lactantes cuyas madres habían usado olanzapina durante el tercer trimestre. Lactancia: la olanzapina se eliminó en la leche de las ratas tratadas durante la lactancia. Se desconoce si la olanzapina se excreta en la leche materna. Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina. **4.8. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados. **4.9. Reacciones adversas.** Las únicas reacciones adversas muy frecuentes (>10%) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia y aumento de peso. El aumento de peso se relacionó con un índice inferior de masa corporal (IMC) anterior al tratamiento y una dosis inicial de comienzo de 15 mg o superior. En ensayos clínicos se han observado muy frecuentemente trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En ensayos clínicos en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a la enfermedad de Parkinson se ha comunicado un empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, muy frecuentemente y con mayor frecuencia que con placebo. En un ensayo clínico realizado con pacientes con manía bipolar, la terapia combinada de valproato con olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; los niveles plasmáticos elevados de valproato podrían ser un factor potencialmente asociado. La olanzapina administrada con litio o valproato dio lugar a unos niveles aumentados (>10%) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron comunicados frecuentemente (1% al 10%). Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o valproato ocurrió un incremento  $\geq 7\%$  del peso corporal en el 17,4% de los pacientes, desde el momento basal, durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). **4.10. Sobredosis. Signos y síntomas.** Entre los síntomas muy comunes de la sobredosis (con una incidencia > 10%) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma. Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirium, convulsiones, coma, posible síndrome neuroleptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (< del 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han comunicado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han comunicado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de 1.500 mg. **Tratamiento de la sobredosis.** No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60%. Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar adrenalina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación. **4.11. Incompatibilidades.** No aplicable. **4.12. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original. **4.13. Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-15, NL-3991 RA Houten, Holanda. **6. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Septiembre de 2002. **7. PRECIOS Y PRESENTACIONES.** Zyprexa 2,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 53,10 €, P.V.P. I.V.A. 55,22 €. Zyprexa 5mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 72,02 €, P.V.P. I.V.A. 74,90 €. Zyprexa 7,5mg Comprimidos recubiertos, envase con 56 comprimidos, P.V.P. 180,74 €, P.V.P. I.V.A. 187,97 €. Zyprexa 10mg Comprimidos recubiertos, envase con 28 comprimidos, P.V.P. 134,85 €, P.V.P. I.V.A. 140,24 €, envase conteniendo 56 comprimidos P.V.P. 226,20 €, P.V.P. I.V.A. 235,25 €.



# ZYPREXA™ Olanzapina

**PRIMER ANTIPSICÓTICO  
CON LA INDICACIÓN ESPECÍFICA  
EN MONOTERAPIA EN EL EPISODIO  
MANÍACO DEL TRASTORNO BIPOLAR<sup>1</sup>**

### ORIGINAL ARTICLES

**The relationship between predisposing factors, premorbid function and symptom dimensions in psychosis: an integrated approach**

*A. Guerra, P. Fearon, P. Sham, P. Jones, S. Lewis, I. Mata, R. Murria* ..... 81

**The transexual: what about the future?**

*A. Michel, A. Ansseau, J. J. Legros, W. Pitchot, C. Mormont* ..... 96

**Sinistrality in Subtypes of Schizophrenia**

*S. Dollfus, J. A. Buijsrogge, K. Benali, P. Delamillieure, P. Brazo* ..... 107

**Measurement of the perception of facially expressed emotions by a computerized device: method of analysis and research for the integration of emotions (MARIE)**

*P. Granato, R. Bruyer* ..... 113

### SHORTS COMMUNICATIONS

**The dual-diagnosis concept used by Swedish social workers: limited validity upon examination using a structured diagnostic approach**

*M. Heilig, K. Förslund, M. Åsberg, U. Rydberg* ..... 123

**Neuroleptic induced dystonia: incidence and risk factors**

*M. Ballerini, S. Bellini, C. Niccolai, V. Pieroni, M. Ferrara* ..... 127

### LETTERS TO THE DIRECTOR

**Open-Label olanzapine in obsessive-compulsive disorder refractory to antidepressant treatment**

*M. A. Crocq, Ph. Leclercq, M. S. Guillon, P. E. Bailey* ..... 130

**Schizophrenia among medical and nursing undergraduates**

*A. Llerena, M. C. Cáceres, E. M. Peñas-Lledó* ..... 132



MUY PRONTO VA A TENER UN **FLAS**



MIRTAZAPINA  
**REXER<sup>®</sup>30**

En trastorno **bipolar**



nueva indicación



**Risperdal** TRADEMARK  
RISPERIDONA

El valor **más estable**

- Rápido control de la manía aguda
- Eficacia global en el largo plazo
- Excelente perfil de tolerancia



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