

EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 15
Número 5
JUNIO
2008

ORIGINALES

- 219 **Síndrome metabólico en pacientes ambulatorios con tratamiento antipsicótico en la práctica clínica habitual: evaluación transversal de una base de datos de atención primaria**
A. Sicras-Mainar, M. Blanca-Tamayo, J. Rejas-Gutiérrez, R. Navarro-Artieda
- 228 **Estudio descriptivo de un registro de casos de trastorno delirante**
E. de Portugal, N. González, J.M. Haro, J. Autonell, J.A. Cervilla
- 237 **El tabaquismo relacionado con la ansiedad y la depresión: evidencias de una encuesta de población: estudio HUNT**
A. Mykletun, S. Overland, L.E. Aarø, H.M. Liabø, R. Stewart
- 246 **Asociación temporal entre inicio del consumo diario de tabaco y abuso de sustancias en la adolescencia y la morbilidad psiquiátrica**
R. Ilomäki, K. Riala, H. Hakko, J. Lappalainen, T. Ollinen, P. Räsänen, M. Timonen, Grupo de Investigación Estudio 70
- 253 **COMUNICACIÓN BREVE**
Tratamiento de la agresión con topiramato en hombres con trastorno límite de la personalidad, parte II: seguimiento de 18 meses
M.K. Nickel, T.H. Loew



Confianza basada en la experiencia

VANDRAL[®] Retard 150 mg

VENLAFAXINA

Trata y previene la depresión*



Toma única
diaria



Wyeth

Ctra. Nac. I, Km 23, desvío Algete, Km
28700 San Sebastián de los Reyes, Ma
Tif. 91 334 64 00
www.wyeth.es

Editado Mayo 2008

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada: Venlafaxina (D.C.I.) hidrocloruro, 75 mg. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada: Venlafaxina (D.C.I.) hidrocloruro, 150 mg. Lista de excipientes, ver apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas de liberación prolongada. Son cápsulas de gelatina dura que contienen esferoides blancos o blanquecinos de aproximadamente 1 mm de diámetro. Las cápsulas de VANDRAL® Retard 75 mg son de cuerpo y tapa de color melocotón, opacos, con impresión roja. Las cápsulas de VANDRAL® Retard 150 mg son de cuerpo y tapa alargados de color naranja oscuro, opacos, con impresión blanca. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios. Trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. **4.2. Posología y forma de administración.** Dosificación habitual: La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis por vía oral. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. **Precauciones de recídas/recurrencias de la depresión:** Normalmente las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberán ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo. **Forma de administración:** Se recomienda ingerir VANDRAL® Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. VANDRAL® Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con Venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a VANDRAL® Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** Los pacientes con insuficiencia renal deben recibir dosis de VANDRAL® Retard menores de las habituales. La dosis diaria de Venlafaxina debe reducirse en entre un 25%-50%, en los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) esté comprendido entre 10 y 70 ml/min. La dosis diaria de Venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis. No debe administrarse Venlafaxina hasta que la sesión de hemodiálisis haya terminado. **Pacientes con insuficiencia hepática:** En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debe reducirse la dosis total diaria un 50%. En pacientes con cuadros graves de disfunción hepática, pueden ser necesarias reducciones de más del 50%. **Pacientes de edad avanzada:** No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepresivos, debe administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. **Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y los datos de los ensayos clínicos sugieren un aumento del riesgo de ideación suicida e intento de suicidio, por lo que Venlafaxina no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años (ver apartado 4.4). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado:** Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con VANDRAL® Retard. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. VANDRAL® ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). **Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS:** Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con Venlafaxina, la dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de, al menos, una o dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada (ver apartado 4.4 y apartado 4.8). En el caso de que aparezcan síntomas que el paciente no pueda tolerar después de una disminución de dosis o durante la retirada del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de forma más gradual. En las pruebas clínicas realizadas con cápsulas de VANDRAL® Retard, el periodo de reducción se obtuvo disminuyendo la dosis diaria 75 mg a intervalos de 1 semana. **4.3. Contraindicaciones.** VANDRAL® Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. No administrar durante la lactancia. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). El tratamiento con Venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAO; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAO reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse, como mínimo, 7 días antes de iniciar el tratamiento con cualquier IMAO. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:** VANDRAL® Retard no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e intromisión) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas más adecuadas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual. No se ha evaluado el uso de Venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con Venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente (ver apartado 5.1. Propiedades farmacodinámicas). Durante el periodo postcomercialización, se han comunicado casos de tensión arterial elevada que han requerido tratamiento inmediato. Debe controlarse la hipertensión preexistente antes del tratamiento con Venlafaxina. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con Venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de VANDRAL® Retard (Venlafaxina) en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que Venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepresivos, se deberá usar Venlafaxina con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar, debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron VANDRAL® Retard (Venlafaxina) en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Durante el tratamiento con Venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Normalmente, en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, incluyendo ancianos y pacientes en tratamiento con diuréticos. Pueden producirse episodios de agresividad en una pequeña proporción de pacientes que han recibido un tratamiento antidepresivo, incluyendo el tratamiento con Venlafaxina, la reducción o la discontinuidad de la dosis. Al igual que con otros antidepresivos, la Venlafaxina debe administrarse cuidadosamente en aquellos pacientes con historiales de agresión. **Suicidio/pensamientos suicidas:** La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio. Este riesgo persiste hasta que se alcanza una mejoría significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo. La experiencia clínica indica que el riesgo de autoagresión es máximo al inicio del proceso depresivo y que puede aumentar de nuevo cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Además los antidepresivos pueden, raramente, incrementar el riesgo de pensamientos suicidas y autoagresión. Debe realizarse un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con Venlafaxina en relación a un empeoramiento clínico o ideación suicida, especialmente al iniciar la terapia o siempre que haya un cambio en la dosificación. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio durante el mismo, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados. Este riesgo de comportamiento suicida puede ser mayor entre los pacientes jóvenes. La Venlafaxina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden acompañar a la depresión. En estos pacientes, deben tomarse las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con depresión mayor. Los pacientes y sus cuidadores deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de comportamientos suicidas y se les debe prestar atención médica inmediata en el caso de que se presenten estos síntomas. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de cápsulas con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis (ver apartado 4.8. Reacciones adversas). Los fármacos que inhiben la recaptación de serotonina pueden dar lugar a anomalías de la agregación plaquetaria. Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que, además están recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afectan la función plaquetaria (p.ej., antiplaquetarios atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, asimismo deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presentan trastornos hemorrágicos o predisposición a los mismos. Venlafaxina no está indicada como agente adyuvante ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. Síntomas de retirada observados durante el tratamiento con ISRS: Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca (ver apartado 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la suspensión del tratamiento se presentaron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con Venlafaxina y en el 17% de los pacientes que utilizaron placebo. El riesgo de reacciones de retirada depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de la reducción de dosis. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento; sin embargo en raras ocasiones se han comunicado casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Normalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que cuando se suspende el tratamiento con Venlafaxina debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente (ver "Reacciones de retirada observadas durante la retirada de ISRS" en el apartado 4.2). Se deberán monitorizar los niveles de colesterol durante el tratamiento a largo plazo ya que en los ensayos clínicos se han observado elevaciones en los niveles séricos de colesterol en un 5% de los pacientes en tratamiento con Venlafaxina durante al menos 3 meses. Activación/agitación psicomotor: El uso de Venlafaxina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por intranquilidad y necesidad de estar en movimiento, frecuentemente acompañada

de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, puede ser perjudicial aumentar la dosis y puede ser necesario valorar el uso de Venlafaxina. VANDRAL® Retard es una formulación de liberación sostenida gracias a que contiene esferoides que hacen posible la liberación del fármaco de forma lenta en el aparato digestivo. Estos esferoides poseen una parte insoluble que es eliminada por las heces, siendo en ocasiones visibles en las mismas. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO):** Se han notificado reacciones adversas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con Venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con Venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, serotonía, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. **Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico:** Basándose en el mecanismo de acción conocido de la Venlafaxina y su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre Venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRS), o litio. **Indinavir:** Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la C_{max} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Warfarina:** Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. Etanol: Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con Venlafaxina. **Haloperidol:** Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{max} , pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciben haloperidol y Venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. **Cimetidina:** Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de Venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de Venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. **Imipramina:** Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina 6-2 hidro-imipramina. Sin embargo incrementó el AUC, C_{max} y C_{min} de desoripramina alrededor de un 55%. El AUC para 2-hidro-imipramina duplicó su valor de 2,5 a 4,5. Imipramina no afectó las farmacocinéticas de Venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y Venlafaxina de forma concomitante. **Ketoconazol:** Un estudio farmacocinético realizado con ketoconazol con metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 como resultado de concentraciones plasmáticas de Venlafaxina y ODV mayores, en la mayoría de los sujetos a los que se les administró seguidamente Ketoconazol. La C_{min} de Venlafaxina aumentó un 26% en sujetos MR y un 48% en sujetos ML. Los valores de la C_{min} para ODV aumentaron un 14% y un 29% en sujetos MR y sujetos ML, respectivamente. El AUC de Venlafaxina aumentó un 21% en sujetos MR y un 70% en sujetos ML. Los valores de AUC para ODV se incrementaron un 23% y un 141% en sujetos MR y ML, respectivamente. **Metoprolol:** La administración concomitante de Venlafaxina (50 mg cada 8 horas durante 5 días) y metoprolol (100 mg cada 24 horas durante 5 días) llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambas moléculas en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30%-40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la Venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. **Risperidona:** Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (suma de risperidona más α -hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Diazepam:** Diazepam no parece afectar la farmacocinética de Venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de diazepam. **Litio:** Las farmacocinéticas de Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (ver también el apartado Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico). **Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas:** Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello, no es esperable que la administración de Venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. **Inhibidores e inductores de los enzimas hepáticos:** La inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de VANDRAL® Retard (Venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente Venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de Venlafaxina al mínimo eficaz. **Triptófano:** La administración concomitante de VANDRAL® Retard (Venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de Venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. **Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450:** Los estudios indican que Venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2, y CYP2C9 in vivo. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19) y tobutamida (CYP2C9). **Embarazo y lactancia.** **Uso durante el embarazo:** No se ha establecido la seguridad de empleo de Venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa Venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Los neonatos expuestos a Venlafaxina después del tercer trimestre desarrollaron complicaciones que requirieron ayuda respiratoria o una hospitalización prolongada. **Uso durante la lactancia:** Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. **Fertilidad:** En estudios de reproducción llevados a cabo en animales con el metabolito mayoritario de Venlafaxina se observó una disminución de la fertilidad. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos (ver apartado 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que VANDRAL® Retard (Venlafaxina) no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. **4.8. Reacciones adversas:** Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frecuentes: $\geq 1\%$; Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy raras: $< 0,01\%$. **Generales:** Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad. Muy raras: Anafilaxis. **Sistema Cardiovascular:** Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación (principalmente sofocos). Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia. Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes). **Sistema Digestivo:** Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Buxismo, diarrea. Muy raras: Pancreatitis. **Sistema Hematológico/Inmunológico:** Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. Raras: Sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raras: Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancitopenia). **Sistema Metabólico/Nutricional:** Frecuentes: Hiperclosterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: Alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: Hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Muy raras: Aumento de prolactina. **Sistema musculoesquelético:** Muy raras: Rabdomiólisis. **Sistema Nervioso:** Frecuentes: Alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación. Raras: Acatisia, convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Muy raras: Delirio, reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y discinesia), discinesia tardía. **Sistema Respiratorio:** Frecuentes: Bostezo. Muy raras: Eosinofilia pulmonar. **Ojos y oídos:** Frecuentes: Sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Poco frecuentes: Rash (erupción cutánea), alopecia. Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito, urticaria. **Órganos sensoriales:** Frecuentes: Anomalías en la acomodación, miopía, trastornos visuales. Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto, acúfenos. Muy raras: Glaucoma de ángulo cerrado. **Sistema urogenital:** Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención). Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria. El perfil de reacciones adversas en pacientes ancianos es similar al que se presenta en pacientes adultos. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias [equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver apartado 4.4]. Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento con ISRS: La retirada de Venlafaxina (particularmente si se realiza de forma brusca) se asocia frecuentemente con la aparición de síntomas de retirada. Los síntomas de retirada comunicados con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea (ver apartado 4.2 y apartado 4.4). Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que Venlafaxina origine dependencia o tolerancia. **4.9. Sobredosis:** En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de Venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusual y ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo, alteración del nivel de conciencia (oscilando desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte. **Tratamiento de la sobredosis:** Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en situaciones sintomáticas. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperifusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para Venlafaxina. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1. Lista de excipientes:** Callosa. Etilcelulosa. Hidroxipropilmetilcelulosa. **Componentes de la cápsula:** Ropa óxido de hierro (E-172), Amarillo óxido de hierro (E-171), Dióxido de titanio (E-171), Gelatina y Ytina. **5.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3. Periodo de validez:** 3 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Las cápsulas van envasadas en blísters de PVC/Aluminio. El contenido de los envases es: VANDRAL® Retard 75 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísters de 14 y 30 cápsulas. VANDRAL® Retard 150 mg cápsulas de liberación prolongada: Blísters de 14 y 30 cápsulas. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **5.6. Precauciones especiales de eliminación:** No aplicable. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Wyeth Farma, S.A. San Sebastián de los Reyes (Madrid). **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** VANDRAL® Retard 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Nº Registro: 62.402. VANDRAL® Retard 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. Nº Registro: 62.402. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** VANDRAL® Retard 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. 22 de Abril de 1999. VANDRAL® Retard 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. 22 de Abril de 1999. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** VANDRAL® Retard 75 mg PVL: 24,34 €. PVP:36,54 €. PVPi:38,00 €. VANDRAL® Retard 150 mg PVL: 39,60 €. PVP:59,44 €. PVPi:61,82 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Aportación reducida. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio de 2006.

EUROPEAN PSYCHIATRY

THE JOURNAL
OF THE
ASSOCIATION OF
EUROPEAN
PSYCHIATRISTS

EDITORS

S. Frangou (London) & Ph. Gorwood (Paris) & R. Heun (Bonn).
Editorial Office: Prof. Ph. Gorwood, Editor of European Psychiatry - INSERM U675,
Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris (France).
e-mail: europsy@free.fr - Tel. 33 1 30 43 02 50 - Fax. 33 1 30 43 17 62.

EDITORIAL BOARD

P. Boyer (Ottawa), J.D. Guelfi (Paris), M. Maj (Naples), R. Murray (London), H. Sass (Aachen)

STATISTICAL ADVISORS

A. Heyting (Da Marken), N. Takei (Hamamatsu), B. Falissard (Paris)

ADVISORY BOARD (permanent reviewers)

Aalto-Setälä, Terhi, *Espoo, Finland*; Amaddeo, Francesco, *Verona, Italy*; Arango, Celso, *Madrid, Spain*; Barbui, Corrado, *Verona, Italy*; Bellivier, Franck, *Créteil, France*; Bertschy, Gilles, *Geneva, Switzerland*; Brambilla, Paolo, *Milan, Italy*; Broome, Matthew, *London, UK*; Clark, Luke, *Cambridge, UK*; Clarke, Mary, *Stillorgan, Ireland*; Colom, Francesc, *Barcelona, Spain*; Courtet, Philippe, *Montpellier, France*; Craddock, Nick, *Birmingham, UK*; Crocq, Marc-Antoine, *Rouffach, France*; Dazzan, Paola, *London, UK*; Delamillieure, Pascal, *Caen, France*; Deuschle, Michael, *Mannheim, Germany*; Dollfus, Sonia, *Caen, France*; Dubertret, Caroline, *Colombes, France*; Ekselius, Lisa, *Uppsala, Sweden*; Fabrozzo, Michele, *Naples, Italy*; Falkai, Peter, *Bonn, Germany*; Favaro, Angela, *Padova, Italy*; Galderisi, Silvana, *Naples, Italy*; Garcia-Portilla, Maria-Paz, *Oviedo, Spain*; Giannakopoulos, Panteleimon, *Geneva, Switzerland*; Gonzales-Pinto, Ana, *Vitoria, Spain*; Gourion, David, *Paris, France*; Grabe Hans-Jörgen, *Stralsund, Germany*; Gustavsson, Petter, *Stockholm, Sweden*; Hansenne, Michel, *Liege, Belgique*; Heinz, Andreas, *Berlin, Germany*; Hosak, Ladislav, *Hradec Kralove, Czech Republic*; Hrdlicka, Michal, *Prague, Czech Republic*; Kircher, Tilo, *Tuebingen, Germany*; Kirov, George, *Cardiff, UK*; Kontaxakis, Vassili, *Athens, Greece*; Kurzthaler, Ilsemarie, *Innsbruck, Austria*; Lederbogen, Florian, *Mannheim, Germany*; Licht, Rasmus-Wentzer, *Risskov, Denmark*; Lieb Roselind, *Munich, Germany*; MacCabe, James, *London, UK*; MacGregor-Lawrie, Stephen, *Edinburgh, Scotland*; Mallet, Luc, *Paris, France*; Martinot, Jean-Luc, *Orsay, France*; McDonald, Colm, *London, UK*; McGuire, Philip, *London, UK*; Menchon, Jose-Manuel, *Hospitalet de Llobregat, Spain*; Mico, Juan-Antonio, *Cadiz, Spain*; Mohr, Pavel, *Prague, Czech Republic*; Monteleone, Palmiero, *Naples, Italy*; Mucci, Armida, *Naples, Italy*; Müller, Ulrich, *Cambridge, UK*; Murray, Graham, *Cambridge, UK*; Neeleman, Jan, *Groningen, the Netherlands*; Nordström, Anna-Lena, *Stockholm, Sweden*; O'Callaghan, Eadbhard, *Dublin, Ireland*; Öngur, Dost, *Boston, USA*; Oswald, Pierre, *Brussels, Belgium*; Paillere-Martinot, Marie-Laure, *Paris, France*; Papadimitriou, George, *Athens, Greece*; Pariante, Carmine M., *London, UK*; Pélissolo, Antoine, *Paris, France*; Percudani, Mauro, *Milan, Italy*; Perez, Jorge, *Brescia, Italy*; Pilowski, Lyn, *London, UK*; Pini, Stefano, *Pisa, Italy*; Pinto, Emmanuel, *Liege, Belgium*; Pitchot, William, *Bertrix, Belgium*; Runeson, Bo, *Stockholm, Sweden*; Sahakian, Barbara, *Cambridge, UK*; Schmidt, Ulrike, *London, UK*; Schuman, Gunther, *Mannheim, Germany*; Schütz, Christian, *Munich, Germany*; Schwarz, Marcus, *Munich, Germany*; Sommer, Wolfgang, *Stockholm, Sweden*; Souery, Daniel, *Brussels, Belgium*; Spence, Sean A., *Sheffield, UK*; Ströhle, Andreas, *Berlin, Germany*; Suvisaari, Jaana, *Helsinki, Finland*; Thome, Johannes, *Swansea, UK*; Tortorella, Alfonso, *Naples, Italy*; Van Os, Jim, *Maastricht, The Netherlands*; Verdoux, Hélène, *Bordeaux, France*; Weiss, Elisabeth M., *New York, USA*; Yazgan, Yanki, *Istanbul, Turkey*.

EDITORS EMERITUS

C. Ballus (Barcelona), P. Bech (Copenhagen), H. Heimann (Tübingen), Y. Lecrubier (Paris), C.B. Pull (Luxembourg)

www.aep.lu

President:

H. Sass (Aachen)

Past President:

M. Maj (Naples)

President Elect:

C. Höschl (Prague)

Secretary General:

M. Kastrup (Copenhagen)

Treasurer:

K. Mann (Mannheim)

Counsellors:

P. Boyer (Ottawa)
S. Tyano (Petach-Tikva)

Sections Secretary:

M. Musalek (Vienna)

INDEXED IN :

BIOSIS/Biological Abstracts,
Current Contents/Clinical Medicine
and Social & Behavioural Sciences,
EMBASE:Excerpta Medica,
MEDLINE/index Medicus,
PASCAL/INIST-CNRS,
Psychological Abstracts,
PscINFO,
PsycLIT,
Research Alert,
SciSearch

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
Anton Fortuny, 14-16, Edificio B, 2º, 2ª. 08950 Esplugues de Llobregat. 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: 100 €. Institución: 130 €

Extranjero: Comunidad Europea: 155 €. Resto de países: 195 €.

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 2008. 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.

“La editorial Saned, a los efectos previstos en el artículo 32.1, párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone expresamente a que cualquiera de las páginas de European Psychiatry (Ed. Esp.), o partes de ellas, sea utilizada para la realización de resúmenes de prensa. Cualquier acto de explotación (reproducción, distribución, comunicación pública, puesta a disposición, etc...) de las páginas de European Psychiatry (Ed. Esp.), precisará de la oportuna autorización, que será concedida por CEDRO mediante licencia dentro de los límites establecidos en ella.”

Difusión controlada por 

Hoy ha dado un paso de gigante



Una **NUEVA** opción terapéutica para los Episodios de Depresión Mayor

Los síntomas de falta de motivación y energía en pacientes con depresión mayor se han asociado con disfunción noradrenérgica y dopaminérgica¹. Ahora existe una nueva alternativa: **Elontril®**, un antidepresivo de acción dual, que inhibe la recaptación de la noradrenalina y la dopamina (IRND)^{2,3}.



centro de información gsk
902 202 700
es-ci@gsk.com



GlaxoSmithKline



Elontril®
bupropión hidrocloreuro
comprimidos de liberación modificada

El único inhibidor de la Recaptación de Noradrenalina y Dopamina

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Elontril 150 mg comprimidos de liberación modificada. Elontril 300 mg comprimidos de liberación modificada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 150 mg o 300 mg de bupropión hidrocloreto y excipientes: poli (alcohol vinílico), dibehenato de glicerol, etilcelulosa, povidona K90, macrogol 1450, copolímero de ácido metacrilico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30% (Eudragit L30D-55), dióxido de silicón, citrato de trietilo y tinta de impresión negra (Opacode S-11782; consiste en 45% de Shellac Glaze (20% esterificado), óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de amonio al 28%). **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación modificada. **Elontril 150 mg.** Comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con "GSSV" en tinta negra y la otra cara lisa. **Elontril 300 mg.** Comprimido de color blanco-crema a amarillo claro, redondo, impreso en una cara con "GSSYZ" en tinta negra y la otra cara lisa. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciónes Terapéuticas. Elontril está indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor. Psicología y forma de administración. Los comprimidos de Elontril deben tragarse enteros y no triturarse o masticarse. Los comprimidos de Elontril pueden tomarse con o sin alimentos. **Uso en Adultos.** La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. En los estudios clínicos no se ha establecido una dosis óptima. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento con la dosis de 150 mg, ésta puede incrementarse a 300 mg una vez al día. Deberán transcurrir al menos 24 horas entre las dosis. Los pacientes con depresión deben ser tratados por un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que el paciente queda libre de síntomas. Cambio en la pauta de tratamiento de los pacientes con bupropión 2 veces/día. Cuando se cambia el tratamiento de comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada de bupropión, de administración 2 veces al día, a Elontril comprimidos de liberación modificada una vez al día, se debe administrar la misma dosis total diaria, siempre que sea posible. El insomnio es un acontecimiento adverso muy frecuente, que suele ser transitorio y que se puede disminuir evitando la administración justo antes de acostarse (siempre y cuando se deje al menos 24 horas entre las dosis). El comienzo de la acción se ha visto a los 14 días de iniciar el tratamiento con bupropión. Al igual que otros antidepresivos, el efecto antidepresivo completo de Elontril puede no ser evidente hasta después de transcurridas varias semanas de tratamiento. **Uso en Niños y Adolescentes.** Elontril no está indicado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se ha establecido la eficacia y seguridad de Elontril en pacientes menores de 18 años de edad. **Uso en Ancianos.** La eficacia no se ha demostrado de forma concluyente en los pacientes ancianos. En un ensayo clínico realizado, los pacientes ancianos recibieron las mismas dosis que los pacientes adultos (ver Uso en Adultos). No puede descartarse que algunas personas ancianas sean más sensibles al tratamiento. **Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.** Elontril debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Debido a que en pacientes con insuficiencia leve a moderada aumenta la variabilidad farmacocinética, la dosis recomendada en esta población es de 150 mg una vez al día. **Uso en pacientes con Insuficiencia Renal.** La dosis recomendada en estos pacientes es de 150 mg una vez al día, debido a que bupropión y sus metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en una cantidad mayor de lo habitual. (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Interrupción del tratamiento.** Aunque en los ensayos clínicos con Elontril no se observaron reacciones de retirada (medidas como acontecimientos adversos comunicados espontáneamente, en lugar de datos recogidos mediante escalas de evaluación), puede considerarse realizar una reducción progresiva del tratamiento. Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas y no puede descartarse que se produzca un efecto rebote o reacciones de retirada. **Contraindicaciones.** Elontril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bupropión o a alguno de los excipientes. Elontril está contraindicado en pacientes que tomen otros medicamentos que contengan bupropión, ya que la incidencia de convulsiones es dosis-dependiente. Elontril está contraindicado en pacientes con un trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones. Elontril está contraindicado en pacientes con un tumor del sistema nervioso central (SNC). Elontril está contraindicado en pacientes que, en cualquier momento durante el tratamiento, estén en proceso de suspensión brusca del alcohol o de cualquier medicamento que esté asociado con riesgo de convulsiones (en particular, benzodiazepinas y fármacos del tipo de las benzodiazepinas). Elontril está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática grave. Elontril está contraindicado en pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa. Está contraindicado el uso concomitante de Elontril e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de MAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Elontril. En cuanto a MAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Convulsiones. No deberá excederse la dosis recomendada de bupropión comprimidos de liberación modificada, ya que la administración de bupropión está relacionada con riesgo de convulsiones en función de la dosis. En los ensayos clínicos con bupropión comprimidos de liberación modificada, a dosis de hasta 450 mg al día, la incidencia global de convulsiones fue aproximadamente de un 0,1%. Existe un riesgo aumentado de aparición de convulsiones con el uso de Elontril en pacientes con factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. Elontril debe usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan uno o más factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo. Debe evaluarse en todos los pacientes la presencia de factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones, que incluyen: * administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (p.ej. antipsicóticos, antidepresivos, antiarrítmicos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antiinflamatorios con efecto sedante). * uso abusivo de alcohol (ver también sección Contraindicaciones). * historia de traumatismo craneal. * diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina. * uso de estimulantes o productos anorexígenos. La administración de Elontril deberá interrumpirse, y no reiniciarse, en pacientes que tengan convulsiones durante el tratamiento. **Interacciones (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).** Debido a interacciones farmacocinéticas, los niveles plasmáticos de bupropión o sus metabolitos pueden alterarse, lo que puede aumentar la posibilidad de aparición de reacciones adversas (p.ej. sequedad de boca, insomnio, convulsiones). Por consiguiente, se tendrá precaución cuando se administre concomitantemente bupropión con fármacos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de bupropión. Bupropión inhibe el metabolismo a través del citocromo P450 2D6. Se aconseja tener precaución cuando se administren concomitantemente fármacos que se metabolizan por esta enzima. **Neuropsiquiatría.** Suicidio/ideas suicidas. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio. Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca su mejoría, particularmente al inicio del tratamiento o cuando se realicen aumentos o disminuciones en la dosis. La experiencia clínica con todos los trastornos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. Los pacientes con antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, adultos jóvenes, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento. Se debe de alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar la aparición de ideas/conductas suicidas o pensamientos de autolesión y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas. Se debe tener en cuenta que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos puede estar relacionada tanto con la enfermedad subyacente como con el tratamiento farmacológico (ver Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar, ver sección Reacciones adversas). Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de una interrupción de la medicación, en pacientes que sufran la aparición de ideación o conducta suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, aparecen de forma brusca o no son los que el paciente presentaba inicialmente. **Síntomas neuropsiquiátricos incluyendo manía y trastorno bipolar.** Se han comunicado casos de síntomas neuropsiquiátricos (ver sección Reacciones adversas). En particular, se han observado casos de sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Además, un episodio de depresión mayor puede ser la primera manifestación de un trastorno bipolar. Generalmente, y aunque no se haya demostrado en ensayos clínicos controlados, se cree que el tratamiento de estos episodios sólo con un medicamento antidepresivo puede incrementar el riesgo de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Hay datos clínicos limitados sobre el uso de bupropión en combinación con eulimanzantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, que sugieren una menor frecuencia de viraje a manía. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que comprenda antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Los datos obtenidos en adultos sugieren un potencial abuso del fármaco. No obstante, los estudios sobre el potencial de abuso realizados con personas y una extensa experiencia clínica demuestran que el potencial abuso de bupropión es bajo. Existe poca experiencia clínica sobre la administración de bupropión en pacientes con terapia electroconvulsiva (TEC). Se debe ejercer especial atención en aquellos pacientes que reciban TEC de forma concomitante con el tratamiento con bupropión. **Hipersensibilidad.** Deberá interrumpirse rápidamente la administración de Elontril si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben saber que los síntomas pueden progresar o reactivarse tras la interrupción de la administración de Elontril y deben asegurarse de que se administre el tratamiento sintomático durante un periodo de tiempo adecuado (al menos de una semana). Los síntomas habitualmente incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria o dolor torácico; no obstante reacciones más graves pueden dar lugar a angioedema, disnea/broncoespasmo, shock anafiláctico, eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson. También se ha comunicado la aparición de artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de una hipersensibilidad retardada (ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, los síntomas mejoraron tras interrumpir la administración de bupropión e iniciar tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides y se resolvieron con el tiempo. **Enfermedad cardiovascular.** Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropión en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. Por lo que debe prestarse especial atención al tratar a estos pacientes. Sin embargo, bupropión fue generalmente bien tolerado en estudios de destabulización labiáquica en pacientes con enfermedad cardiovascular sistémica (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Presión arterial. Bupropión ha demostrado no inducir incrementos significativos en la presión arterial en pacientes no hipertensos en estudio I. Sin embargo, en la práctica clínica, se ha notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave (ver sección Reacciones adversas) y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron bupropión. Esto se ha observado en pacientes que podían tener hipertensión pre-existente o no. Se debe determinar la presión arterial basal al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir la administración de Elontril. El uso concomitante de bupropión y un Sistema Transmérico de Nicotina (STN) puede dar lugar a aumentos en la presión arterial. Grupos de pacientes específicos. Niños y adolescentes (menores de 18 años) – El tratamiento con antidepresivos está relacionado con un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños y adolescentes con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Insuficiencia hepática – Bupropión se metaboliza ampliamente en el hígado formando metabolitos activos los cuales son, a su vez, metabolizados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética de bupropión en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada en comparación con voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos de bupropión fueron más variables entre pacientes. Por consiguiente, Elontril debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección Psicología y forma de administración). Todos los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser vigilados estrechamente para determinar posibles efectos adversos (p.ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados. Insuficiencia renal – Bupropión se excreta principalmente en orina en forma de sus metabolitos. Los metabolitos activos pueden acumularse en estos pacientes en un mayor grado que el habitual. El paciente debe ser vigilado estrechamente para detectar posibles reacciones adversas (p.ej. insomnio, sequedad de boca, convulsiones) que pudieran indicar que los niveles del fármaco o de los metabolitos son elevados (ver sección Psicología y forma de administración). Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Como los inhibidores de la monoaminooxidasa A y B también potencian las vías catecolaminérgicas, mediante un mecanismo diferente al de bupropión, está contraindicado el uso concomitante de Elontril e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOs) (ver sección Contraindicaciones), ya que aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas por su administración conjunta. Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de MAOs irreversibles y el inicio del tratamiento con Elontril. En cuanto a MAOs reversibles, se considera suficiente un periodo de 24 horas. El efecto de bupropión sobre otros medicamentos. Aunque no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la ruta CYP2D6. La administración concomitante de hidrocloreto de bupropión y desipramina a voluntarios sanos, de quienes se sabía que eran metabolizadores rápidos de la isoenzima CYP2D6, dio lugar a un gran aumento (2 a 5 veces) de la C_{max} y del AUC de desipramina. La inhibición de la CYP2D6 se mantuvo durante por lo menos 7 días tras administrar la última dosis de bupropión. La terapia concomitante con medicamentos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo de dosis del medicamento.

batacolina (p.ej. metoprolol), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRS) y antiarrítmicos de la clase C1 (p.ej. propafenona, flecaicánida). Si se añade Elontril al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe tal medicamento, deberá valorarse la necesidad de disminuir la dosis del medicamento previo. En estos casos, deberá considerarse el beneficio esperado del tratamiento con Elontril en comparación con los riesgos potenciales. Aunque citalopram (un SSRS) no se metaboliza principalmente por la CYP2D6, en un estudio clínico se observó que bupropión incrementó la C_{max} y del AUC de citalopram en un 30% y un 40%, respectivamente. El efecto de otros medicamentos sobre bupropión. Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por el citocromo P450 CYP2B6 (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La co-administración de medicamentos que pueden afectar la isoenzima CYP2B6 (p.ej. sustratos de CYP2B6: ciclostafamida, ifostafamida e inhibidores de CYP2B6: orfenadina, fildoprida, cloboprida), puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la interacción con la enzima CYP2B6 y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad. Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre bupropión conjuntamente con medicamentos de los que se conoce que inducen el metabolismo (p.ej. carbamazepina, fenitoina) o que inhiben el metabolismo (p.ej. valproato), pues pueden afectar a su eficacia y seguridad clínica. En un estudio con voluntarios sanos, dosis de ritonavir de hasta 600 mg dos veces al día durante 21 días produjeron una disminución del AUC_(0-∞) y de la C_{max} de bupropión en aproximadamente un 65% y un 80%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos también disminuyeron significativamente tras el uso prolongado de ritonavir. Este efecto se cree que se debe a la inducción del metabolismo, sin embargo, ritonavir también ha demostrado inhibir el metabolismo por la CYP2B6 in vitro. Por lo tanto, no se debe exceder la dosis recomendada de bupropión. Al contrario de lo que ocurría tras una administración prolongada de ritonavir, no se observó una interacción significativa con bupropión tras la administración a corto plazo de dosis pequeñas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días). Los efectos del tratamiento con dosis bajas de ritonavir durante un periodo prolongado ("dosis de potenciación") sobre el metabolismo de bupropión, todavía no se han investigado. **Otra información sobre interacciones.** La administración concomitante de Elontril a pacientes que reciben o bien levodopa o bien amantadina debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados señalan que hay una mayor incidencia de reacciones adversas (p.ej. náuseas, vómitos y acontecimientos neuropsiquiátricos – ver sección Reacciones adversas) en pacientes que reciben bupropión junto con levodopa o con amantadina. Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, en algunas ocasiones se ha notificado la aparición de acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con bupropión. Durante el tratamiento con Elontril el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse al mínimo. No se han realizado estudios farmacocinéticos con bupropión y benzodiazepinas administrados de forma concomitante. De acuerdo a las rutas metabólicas in vitro, no existen razones para tal interacción. Tras la administración concomitante de bupropión con diazepam en voluntarios sanos, se produjo menos sedación que cuando se administró únicamente diazepam. No se ha realizado una evaluación sistemática de la combinación de bupropión con antidepresivos (excepto desipramina y citalopram), benzodiazepinas (excepto diazepam), o neurolepticos. Así mismo, existe una experiencia clínica limitada del uso con la hierba de San Juan (hipérico). El uso concomitante de Elontril y un Sistema Transmérico de Nicotina (STN) puede provocar elevaciones de la presión arterial. Embarazo y lactancia. No se ha establecido la seguridad de uso de Elontril en el embarazo en humanos. En un estudio retrospectivo no se observó un porcentaje mayor de malformaciones congénitas o cardiovasculares entre más de 1.000 mujeres expuestas a bupropión en el primer trimestre de embarazo, en comparación con otros antidepresivos. La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no indica que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación o el desarrollo perinatal o postnatal. La exposición de los animales fue similar a la exposición sistémica alcanzada en humanos a los que se administró la dosis máxima recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. La administración de bupropión durante el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Como bupropión y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana, se debe aconsejar a las madres que no amamanten mientras toman Elontril. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, bupropión puede afectar la capacidad para realizar tareas que requieren discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas. Por consiguiente, los pacientes deben tener precaución antes de conducir o de usar máquinas hasta que estén seguros de que Elontril no afecta negativamente su capacidad. Reacciones adversas. La relación siguiente facilita información acerca de las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica, clasificadas según la incidencia y sistema del organismo. Las reacciones adversas se ordenan por frecuencia según la escala siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

| Trastornos del sistema inmunológico* | Frecuentes | Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria |
|---|-----------------|---|
| | Muy raras | Reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico |
| | | También se han notificado artralgia, mialgia y fiebre junto con erupción cutánea y otros síntomas indicativos de hipersensibilidad retardada. Estos síntomas pueden carecerse a la enfermedad del suero |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Anorexia |
| | Poco frecuentes | Pérdida de peso |
| | Muy raras | Alteraciones de glucosa en sangre |
| Trastornos psiquiátricos | Muy frecuentes | Insomnio (ver sección 4.2) |
| | Frecuentes | Aclación, ansiedad |
| | Poco frecuentes | Depresión (ver sección 4.4), confusión |
| | Muy raras | Agresión, hostilidad, irribilidad, inquietud, alucinaciones, trastornos del sueño incluyendo pesadillas, despersonalización, ideas delirantes, ideas paranoicas |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Tembor, mareo, alteraciones del sentido del gusto |
| | Poco frecuentes | Dificultad para concentrarse |
| | Raras | Convulsiones (ver abajo)** |
| | Muy raras | Distonía, ataxia, parkinsonismo, falta de coordinación, alteración de la memoria, parestesias, síncope |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteraciones de la visión |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Acúfenos |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Taquicardia |
| | Muy raras | Palpitaciones |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Aumento de la presión arterial (a veces grave), rubor |
| | Muy raras | Vasodilatación, hipotensión postural |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Sequedad de boca, trastorno gastrointestinal incluyendo náuseas y vómitos |
| | Frecuentes | Dolor abdominal, estreñimiento |
| Trastornos hepatobiliares | Muy raras | Aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción cutánea, prurito, sudoración |
| | Muy raras | Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, exacerbación de la psoriasis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy raras | Fasciculaciones |
| Trastornos renales y urinarios | Muy raras | Aumento de la frecuencia y/o retención urinaria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fiebre, dolor torácico, astenia |

* Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de reacciones cutáneas. Ver "Trastornos del sistema inmunológico" y "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo".

** La incidencia de convulsiones es de aproximadamente el 0,1% (1/1.000). El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, un tipo de crisis que puede dar lugar en algunos casos a confusión post-ictal o a alteración de la memoria (Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sobredosis. Se ha comunicado la ingestión aguda de dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica máxima. Además de los acontecimientos comunicados como reacciones adversas, la sobredosis ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de conciencia y/o cambios en el ECG tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha comunicado la prolongación del intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento. **Tratamiento:** en caso de sobredosis, se aconseja ingresar al paciente en un hospital. Se deben monitorizar las constantes vitales y el ECG. Asegurar una vía respiratoria, y la oxigenación y la ventilación adecuadas. Puede estar indicado un lavado gástrico si se efectúa poco después de la ingestión. También se recomienda el uso de carbón activado. No se conoce un antídoto específico para bupropión. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Incompatibilidades. No procede. Periodo de validez y Precauciones especiales de conservación. 18 meses. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz. Naturaleza y contenido del envase. Frascos blancos opacos de polietileno de alta densidad (PEAD) que contienen un recipiente con una combinación de carbón activado/silicagel como desecante y con cierre de seguridad a prueba de niños que incluye una membrana de termosellado. **Elontril 150 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos. **Elontril 300 mg:** Envases conteniendo 30 comprimidos. Precauciones especiales de eliminación. Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2, 28760 - Tres Cantos (Madrid). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA RESTAURACIÓN FARMACÉUTICA DEL SERVICIO NACIONAL DE SALUD.** No financiado por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.** Elontril 150 mg, envases conteniendo 30 comprimidos: PVP: 29,80 €. PVP IVA: 30,99 €. **Elontril 300 mg,** envases conteniendo 30 comprimidos: PVP: 47,67 €. PVP IVA: 49,58 €. Para más información, consúltese la Ficha Técnica completa del producto.

BIBLIOGRAFÍA: 1. Nutt DJ, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonica PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol OnlineFirst*, published on October 18, 2006 as doi:10.1177/0269811006269338. 2. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 159-66. 3. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 457-66.

ORIGINALES

Síndrome metabólico en pacientes ambulatorios con tratamiento antipsicótico en la práctica clínica habitual: evaluación transversal de una base de datos de atención primaria

A. Sicras-Mainar, M. Blanca-Tamayo, J. Rejas-Gutiérrez, R. Navarro-Artieda 219

Estudio descriptivo de un registro de casos de trastorno delirante

E. de Portugal, N. González, J.M. Haro, J. Autonell, J.A. Cervilla 228

El tabaquismo relacionado con la ansiedad y la depresión: evidencias de una encuesta de población: estudio HUNT

A. Mykletun, S. Overland, L.E. Aarø, H.M. Liabø, R. Stewart 237

Asociación temporal entre inicio del consumo diario de tabaco y abuso de sustancias en la adolescencia y la morbilidad psiquiátrica

R. Ilomäki, K. Riala, H. Hakko, J. Lappalainen, T. Ollinen, P. Räsänen, M. Timonen, Grupo de Investigación Estudio 70 246

COMUNICACIÓN BREVE

Tratamiento de la agresión con topiramato en hombres con trastorno límite de la personalidad, parte II: seguimiento de 18 meses

M.K. Nickel, T.H. Loew 253

ORIGINAL ARTICLES

- Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: A cross-sectional assessment of a primary health care database**
A. Sicras-Mainar, M. Blanca-Tamayo, J. Rejas-Gutiérrez, R. Navarro-Artieda 219
- A descriptive case-register study of delusional disorder**
E. de Portugal, N. González, J.M. Haro, J. Autonell, J.A. Cervilla 228
- Smoking in relation to anxiety and depression: Evidence from a large population survey: The HUNT study**
A. Mykletun, S. Overland, L.E. Aarø, H.M. Liabø, R. Stewart 237
- Temporal association of onset of daily smoking with adolescent substance use and psychiatric morbidity**
R. Ilomäki, K. Riala, H. Hakko, J. Lappalainen, T. Ollinen, P. Räsänen, M. Timonen, The Study 70 Workgroup 246

SHORT COMMUNICATION

- Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up**
M.K. Nickel, T.H. Loew 253

Detrás de un
antidepresivo eficaz
y bien tolerado
hay una mejor
calidad de vida



REXER[®]30 FLAS

Contribuye a una **mejor Calidad de Vida** del paciente deprimido por su **eficacia, tolerabilidad y preferencia** de los pacientes por la **formulación Flas**.⁽¹⁾

Organon

Schering-Plough

www.rexerflas.es

Rexer[®]30 mg Flas, 15 mg Flas y solución oral 15 mg/ml: Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg o 15 mg de mirtazapina, aspartamo (E-951) y otros excipientes. Los comprimidos de Rexer Flas son redondos, blancos y con bordes biselados. 1 ml de solución oral contiene 15 mg de mirtazapina. Indicaciones: Episodio de depresión mayor. Posología: **Adultos:** La dosis eficaz se encuentra normalmente entre 15 y 45 mg al día; el tratamiento se inicia con 15 o 30 mg (la dosis más alta se tomará por la noche). Ancianos: La dosis recomendada es la misma que para los adultos, pero el aumento de dosis debe realizarse bajo supervisión. **Niños:** No se ha determinado la eficacia y seguridad de Rexer en niños, por lo tanto no se recomienda tratar niños con Rexer. Tener en cuenta que el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Mirtazapina tiene una semivida de 20-40 horas, por lo que puede administrarse una vez al día, preferiblemente como dosis única, antes de acostarse. También puede administrarse en subdosis divididas a partes iguales durante el día (mañana y noche). Es recomendable continuar el tratamiento durante 4-6 meses más desde la ausencia de síntomas y puede abandonarse gradualmente. El tratamiento con una dosis adecuada deberá proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en otras 2-4 semanas, deberá abandonarse el tratamiento. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones:** Durante el tratamiento con muchos antidepresivos, se ha descrito depresión de la médula ósea, que normalmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis, casi siempre aparece después de 4-6 semanas y en general es reversible una vez se suspende el tratamiento. También se ha informado de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en estudios clínicos con Rexer. Deberá vigilarse la aparición de fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas deberá suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma. En los siguientes casos es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente y realizar un seguimiento regular: epilepsia y síndrome afectivo orgánico (aunque raramente se producen ataques en pacientes tratados con Rexer); insuficiencia hepática o renal; enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente (situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes) e hipotensión. Al igual que con otros antidepresivos deben tomarse precauciones en pacientes que se encuentren en las siguientes situaciones: alteraciones de la micción como hipertrofia prostática; glaucoma agudo de ángulo estrecho con presión intraocular elevada; y diabetes mellitus. Suspender el tratamiento si se presenta ictericia. Además, al igual que con otros antidepresivos, debe tenerse en cuenta que puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoides; si se trata la fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva puede revertir a la fase maníaca; respecto a la posibilidad de suicidio en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente, en casos particulares, una cantidad limitada de Rexer. Aunque los antidepresivos no producen adicción, la suspensión brusca de tratamiento después de la administración a largo plazo puede causar náuseas, dolor de cabeza y malestar. Los pacientes ancianos son más frecuentemente sensibles, especialmente a los efectos adversos de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Rexer no se han recogido diferencias entre los grupos de edad en la aparición de efectos adversos, sin embargo la experiencia hasta el momento es limitada. Rexer Flas contiene aspartamo, que origina fenilalanina. Los comprimidos de 15 y 30 mg contienen 2,6 y 5,2 mg de fenilalanina, respectivamente. La fenilalanina puede ser dañina para los pacientes fenilcetonúricos. Los pacientes con problemas dietéticos raros de intolerancia no deben tomar Rexer solución oral. Existen ligeras diferencias farmacocinéticas entre la solución oral y los comprimidos; aunque es probable que estas diferencias no tengan relevancia clínica, deben tomarse precauciones al cambiar de comprimidos a solución oral. **Interacciones:** Datos in vitro sugieren que la mirtazapina es un inhibidor competitivo muy débil de los enzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A del citocromo P450. La mirtazapina se metaboliza ampliamente por las CYP2D6 y CYP3A4 y en menor grado por la CYP1A2. En un estudio sobre interacciones en voluntarios sanos no se mostró influencia de la paroxetina, que es un inhibidor de la CYP2D6, en cuanto a la farmacocinética de la mirtazapina en estado de equilibrio. No se conoce el efecto de un inhibidor de la CYP3A4 en la farmacocinética de la mirtazapina in vivo. Deben supervisarse cuidadosamente tratamientos concomitantes con mirtazapina e inhibidores potentes de la CYP3A4, como inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina y nefazodona. La carbamazepina, que es un inductor de la CYP3A4 aumentó aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de los niveles plasmáticos del 45-60%. Si se añade la carbamazepina u otro inductor del metabolismo de fármacos (como rifampicina o fenitoína) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con el inductor se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina. La biodisponibilidad de la mirtazapina aumentó en más del 50% al administrarse conjuntamente con cimetidina. Puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina en caso de iniciar un tratamiento concomitante con cimetidina o aumentarla cuando finaliza el tratamiento con este medicamento. En los estudios in vivo sobre interacciones, la mirtazapina no influyó en la farmacocinética de la risperidona ni de la paroxetina (sustrato de la CYP2D6), carbamazepina (sustrato de la CYP3A4), amitriptilina ni cimetidina. No se han observado efectos ni cambios clínicos relevantes en la farmacocinética en humanos de la administración conjunta de mirtazapina y litio. Mirtazapina puede potenciar la acción depresiva del alcohol sobre el sistema nervioso central; por tanto los pacientes deben ser advertidos de que eviten el alcohol durante el tratamiento con Rexer. Rexer no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con estos agentes. Mirtazapina puede potenciar los efectos sedantes de las benzodiazepinas. **Embarazo y lactancia:** Aunque los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico con trascendencia toxicológica, no se ha establecido la seguridad de Rexer en el embarazo humano. Rexer se utilizará en el embarazo únicamente si la necesidad es clara. Aunque los experimentos en animales muestran que mirtazapina se excreta en cantidades muy pequeñas por la leche, el uso de Rexer en mujeres que dan el pecho no es aconsejable por no existir datos sobre la excreción por la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Rexer puede disminuir la concentración y la alerta. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta y concentración, como conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) durante el tratamiento con Rexer son: aumento de apetito y aumento de peso, somnolencia (que puede afectar negativamente a la concentración), generalmente durante las primeras semanas de tratamiento (Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva), edema generalizado o local, con aumento de peso, mareo, cefalea. En casos raros (0,01 - 0,1%) pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: hipotensión (ortostática), manía, convulsiones (ataques), temblores, mioclonía, depresión aguda de la médula ósea (eosinofilia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia), aumento en las actividades de las transaminasas séricas, exantema, parestesia, síndrome de las piernas inquietas, artralgia/mialgia, fatiga, pesadillas/sueños intensos. **Sobredosis:** La experiencia hasta el momento respecto a sobredosificación con Rexer solo, indica que los síntomas son en general leves. Se ha descrito depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Los casos de sobredosificación deberán tratarse mediante lavado gástrico, conjuntamente con una terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. **Propiedades farmacológicas:** Mirtazapina aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La intensificación de la neurotransmisión serotoninérgica está mediada específicamente por los receptores 5HT_{1A}, ya que la mirtazapina bloquea los receptores 5HT₂ y 5HT₃. La actividad antihistamínica H₁ de mirtazapina es responsable de sus propiedades sedantes. Mirtazapina no presenta prácticamente actividad anticolinérgica; a dosis terapéuticas prácticamente no tiene efectos sobre el sistema cardiovascular. Rexer es un antidepresivo, que puede administrarse como tratamiento en episodios de depresión mayor. La presencia de síntomas tales como anhedonia, inhibición psicomotora, alteraciones del sueño y pérdida de peso aumentan la posibilidad de una respuesta positiva. **Otros síntomas son:** pérdida del interés, pensamientos suicidas y variaciones del humor. Rexer empieza a presentar eficacia en general después de 1-2 semanas de tratamiento. **Incompatibilidades: Rexer Flas:** Ninguna. **Rexer solución oral:** La solución no debe mezclarse con otro líquido que no sea agua. **Envase y presentaciones: Rexer Flas:** Los comprimidos se presentan en blísters rígidos con líneas perforadas, a prueba de niños, del tipo que debe separarse la lámina para abrirlos. Son de lámina de aluminio y películas plásticas. Presentaciones: Envases de 30 comprimidos bucodispersables de 15 mg de mirtazapina (código TZ/1). PVP IVA: 25,26€. Envases de 30 comprimidos bucodispersables de 30 mg de mirtazapina (código TZ/2). PVP IVA: 42,29€. **Rexer solución oral:** La caja contiene 1 frasco de vidrio topacio con 66 ml de Rexer solución oral (15 mg/ml) y una bomba dosificadora. El frasco se cierra con un tapón de rosca a prueba de niños y un precinto, que se rompe al desenroscar el tapón. La bomba se presenta envasada en una bolsa de plástico cerrada. PVP IVA: 32,56€. **Instrucciones de uso y manipulación: Rexer Flas:** Para evitar que el comprimido se aplaste, no presione el alveolo. Los alvéolos están separados por líneas perforadas. Doble el blister y separe un alveolo siguiendo las líneas perforadas. Separe cuidadosamente la lámina del alveolo por la esquina indicada con una flecha. Saque el comprimido de su alveolo con las manos secas y póngaselo en la lengua. El comprimido se disgregará rápidamente y puede tragarse sin agua. **Rexer solución oral:** La solución debe tomarse por vía oral, con un poco de agua. **1. Destapar el frasco.** Presionar el tapón hacia abajo girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj. Primero se romperá el precinto y al continuar presionando y girando se desenroscará el tapón. Este procedimiento se muestra en símbolos sobre el tapón de rosca. **2. Acoplar la bomba dosificadora en el frasco.** Sacar la bomba de su bolsa de plástico y acoplarla al frasco introduciendo cuidadosamente el tubo de plástico en la boca del frasco. Presionar la bomba contra el frasco y enroscarla hasta que se ajuste perfectamente. Tras oír un "clac" apretar un poco para asegurarse de que la bomba está correctamente enroscada en su sitio. **3. Uso de la bomba.** La boquilla tiene dos posiciones y puede girarse suavemente en el sentido contrario a las agujas del reloj (posición de abierto) y en el sentido de las agujas del reloj (posición de cierre). En la posición de cierre, la boquilla no se puede presionar y no sale solución. La posición de abierto es la posición normal para verter solución oral. Girar suavemente la boquilla en el sentido contrario a las agujas del reloj hasta un tope (aproximadamente un cuarto de vuelta), entonces la bomba está preparada. **4. Administración de la solución oral.** Preparación de la bomba: Al presionar la bomba por primera vez no descargará la cantidad correcta de solución oral. Por tanto, la bomba se debe preparar (purgar) accionándola completamente 3 veces. Rechazar la solución oral que salga de la boquilla. Después, cada vez que se accione la bomba descargará la dosis correcta (1 ml, que contiene 15 mg del principio activo mirtazapina). **Dosificación normal:** Colocar el frasco sobre una superficie plana, por ejemplo una mesa. Poner un vaso con un poco de agua bajo la boquilla y presionar con un gesto firme, suave y continuo (no demasiado lento) hacia abajo hasta el tope. Liberar entonces la bomba, que estará preparada para la dosis siguiente. **Condiciones de prescripción y dispensación.** Prestación farmacéutica del S.N.S.: Con receta médica. Incluido en la prestación. Aportación reducida. Fecha: Junio de 2002. ORGANON ESPAÑOLA, S.A., Edificio Amsterdam - Cityparc Ronda de Dalt, Ctra. de Hospitalet, 147 - 149, 08940 Cornellà de Llobregat (Barcelona). RA 1065 EU S2 (Ref. 1.0)/RU M1080.031.001/5-PU

Bibliografía:

1. Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: a pilot. *Psychopharmacol Bull* 2007;40(1):47-56.