

# EUROPEAN PSYCHIATRY

EDICIÓN ESPAÑOLA  
REVISTA DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE PSIQUIATRÍA

Volumen 13  
Número 2  
MARZO  
2006

- 63 **REVISIÓN**  
**Mejora gradual del tratamiento con agentes antipsicóticos desde los neurolépticos orales tradicionales hasta el primer *depot* atípico**  
*H.J. Möller*
- 70 **ARTÍCULOS ORIGINALES**  
**Eficacia de la monoterapia de clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y haloperidol en la reducción del comportamiento hostil y agresivo en pacientes ambulatorios tratados por esquizofrenia: un estudio naturalista prospectivo (IC-SOHO)**  
*I. Bitter, P. Czobor, M. Dossenbach, J. Volavka*
- 77 **Evolución de los pacientes en la esquizofrenia I: correlatos con variables sociodemográficas, manifestaciones psicopatológicas y efectos secundarios**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, H. Schweigkofler, J. Schwitzer, W. Wolfgang Fleischhacker*
- 86 **Evolución de los pacientes en la esquizofrenia II: el impacto de la cognición**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, T. Bodner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, W. Wolfgang Fleischhacker*
- 95 **El consumo de cigarrillos, café y dulces en alcohólicos deshabitados y su asociación con la recaída y los antecedentes familiares de alcoholismo**  
*K. Junghanns, J. Backhaus, U. Tietz, W. Lange, L. Rink, T. Wetterling, M. Driessen*

saned

SANIDAD EDICIONES

# Depresión y Ansiedad\*



## Doble o nada



### Indicaciones:

Tratamiento de la depresión. • Prevención de las recaídas y recurrencias de la depresión. • Trastorno de ansiedad generalizada. • Trastorno de ansiedad social.

**Wyeth**  
www.wyeth.es



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. VANDRAL® Retard 75 mg. VANDRAL® Retard 150 mg. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. VANDRAL Retard 75 mg: Venlafaxina (D.C.I.) (clorhidrato), 75 mg. VANDRAL Retard 150 mg: Venlafaxina (D.C.I.) (clorhidrato), 150 mg. Ver excipientes f.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA. Cápsulas de liberación sostenida, para administración oral. 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. 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 una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. **Prevención de recaídas/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 y/o hepática.** En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con VANDRAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática deben considerarse reducciones adicionales de la dosis. **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, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. **Uso en pediatría.** 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 el uso de venlafaxina en pacientes menores de 18 años está contraindicado. **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 varias 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). **Suspensión del tratamiento.** Cuando se interrumpa el tratamiento con VANDRAL Retard, se debe reducir la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.8 reacciones adversas). El periodo de reducción de dosis depende de la dosis de mantenimiento que se estaba administrando, de la duración del tratamiento y de la respuesta individual de cada paciente. A título orientativo, en pacientes tratados durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas. 4.3. Contraindicaciones. VANDRAL Retard (venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. El uso de VANDRAL Retard está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido. No administrar durante la lactancia. No administrar a pacientes menores de 18 años ya que en este grupo de edad su eficacia no está demostrada y los datos disponibles sugieren un aumento de las reacciones de hostilidad, intentos de suicidio e ideación suicida. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAOs; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAOs reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier IMAO. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. 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). 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 venlafaxina retard 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 de manía o episodios de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron venlafaxina retard en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hipotensión y/o 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. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de comprimidos con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis. Ver apartado 4.8 Reacciones Adversas. 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 estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p.ej. antiácidos alépticos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Asimismo deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos. Venlafaxina no está indicada como agente adelgazante ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).** 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, sofocos, vértigo, hipertemia 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 (ISRS), o litio. **Indinavir.** Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en el Cmax 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 86% en el Cmax, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. **Cimetidina.** Cimetidina ha mostrado influir 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 distensión hepática esta interacción puede ser más pronunciada. **Imipramina.** Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroximipramina. Sin embargo incrementó el AUC, Cmax y Cmin de desipramina alrededor de un 33%. El AUC para 2-hidroximipramina duplicó su valor de 2.5 a 4.5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante. **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 9-hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Diazepam.** Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto 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 por 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 a una 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 o inductores de los enzimas hepáticos.** La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de VANDRAL Retard (venlafaxina). Cuando se administre concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. **Triptano.** La administración concomitante de VANDRAL Retard (venlafaxina) y triptano podría inducir una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptano en pacientes depimidos. **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 vitro. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19). 4.6. 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. **Uso durante la lactancia.** Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. 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:** >1%; **Poco frecuentes:** >0.1% y <1%; **Raras:** >0.01% y <0.1%; **Muy raras:** <0.01%; **Generales:** Frecuentes: Astenia, fatiga. **Poco frecuentes:** Reacción de fotosensibilidad. **Muy raras:** Anafilaxia. **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:** Bruxismo. **Muy raras:** Pancreatitis, diarrea. **Sistema Hematológico/Inflamatorio:** Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. **Raras:** Sangrados prolongados, trombocitopenia. **Muy raras:** Discrepancias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancytopenia). **Sistema Metabólico/Nutricional:** Frecuentes: Hipocolesterolemia (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:** Hipertermia, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). **Muy raras:** Aumento de prolactina. **Sistema musculoesquelético:** **Muy raras:** Rabdomiólisis. **Sistema Respiratorio:** Frecuentes: Bostezos. **Muy raras:** Eosinofilia pulmonar. **Piel y anejos:** Frecuentes: Sudoración (incluyendo sudores nocturnos). **Poco frecuentes:** Rash (erupción cutánea), alopecia. **Muy raras:** Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, prurito. **Sistema Nervioso:** Frecuentes: Alteración del sueño, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. **Poco frecuentes:** Apatía, abluaciones, midriasis. **Raras:** Convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. **Muy raras:** Agitación, delirio, reacciones extrapiramidales (incluyendo distonía y disinesia), discinesia tardía. **Organos sensoriales:** Frecuentes: Anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. **Poco frecuentes:** Percepción alterada del gusto. **Muy raras:** Acúfenos. **Sistema urogenital:** Frecuentes: Eyacuulación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, distensión uretral, 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 gingivales, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4). La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la aparición de reacciones de retirada y por ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis de venlafaxina y monitorizar al paciente. Se han comunicado las siguientes reacciones tras la interrupción brusca, la reducción de dosis o retirada del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, vértigo, convulsiones, dolor de cabeza, acúfenos, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. La mayoría de las reacciones de retirada son moderadas y se resuelven sin necesidad de tratamiento. 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, alteración del nivel de conciencia (oscilando desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte. **Tratamiento de la sobredosisación.** 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 pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. La venlafaxina es un antidepresivo estructuralmente nuevo que no está relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o con otros antidepresivos disponibles. Pertenace al grupo farmacoterapéutico: antidepresivos inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (N.Sistema nervioso central). 5.1. Propiedades farmacodinámicas. **Depresión.** El mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en el hombre está relacionado con la potenciación de la actividad noradrenérgica en el sistema nervioso central. En estudios preclínicos se ha comprobado que la venlafaxina y su metabolito principal, ODV, son unos potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Los estudios en animales muestran que los antidepresivos tricíclicos, si se administran a largo plazo, pueden reducir la capacidad de respuesta de los receptores b-adrenérgicos centrales. Por el contrario, venlafaxina y ODV reducen la capacidad de respuesta b-adrenérgica tanto en la administración aguda (dosis única) como en la administración a largo plazo. Estos últimos resultados pueden predecir un comienzo más rápido de la actividad de la venlafaxina. La venlafaxina y la ODV son muy precisas en cuanto a su acción global sobre la recaptación de los neurotransmisores. Venlafaxina carece prácticamente de afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos, H1-histaminérgicos o a1-adrenérgicos. La actividad farmacológica en estos receptores puede relacionarse con diversos efectos secundarios relacionados con otros fármacos antidepresivos, tales como efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares. En un Metanálisis se analizó el efecto de la venlafaxina sobre la tensión arterial mediante un análisis de supervivencia multivariante con una muestra de 3.774 pacientes. Se observó que el efecto de la venlafaxina depende mucho de la dosis, siendo la incidencia de tensión diastólica supina (TAD) elevada estadística y clínicamente significativa sólo a dosis por encima de 300 mg/día. En dosis de 300 mg/día o menos, el tratamiento con venlafaxina no incrementó significativamente las tasas de elevación sostenida en TAD supina cuando se compararon con placebo (p.e. 2.9% versus 2.2%) (Supna, 1998). **Prevención de Recaídas / Recurrencias de la depresión.** En un estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a Vandal Retard durante una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas, éstos fueron asignados al azar para continuar con Vandal Retard o placebo durante 6 meses. El estudio demostró una tasa de recaídas significativamente menor en los pacientes que toman Vandal Retard en comparación con aquellos que toman placebo. En otro estudio con pacientes ambulatorios con depresión que habían respondido a Vandal (la forma de liberación inmediata) durante una fase inicial de tratamiento abierto de 6 meses, fueron asignados al azar a una pauta de mantenimiento con Vandal o placebo durante 12 meses. El estudio demostró una tasa de recurrencia significativamente menor en los pacientes que toman Vandal en comparación con aquellos que toman placebo. **Trastorno de ansiedad generalizada.** La eficacia de VANDRAL Retard en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se ha establecido en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo. Los estudios se llevaron a cabo con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada. En los dos estudios a corto plazo (8 semanas de duración), realizados frente a placebo con dosis de venlafaxina de 75, 150 y 225 mg/día, venlafaxina demostró ser superior a placebo con las tres dosis, aunque las dosis más altas demostraron resultados superiores. Existen datos de otros dos estudios a largo plazo (6 meses de duración), uno de ellos con dosis flexibles entre 75 y 225 mg/día, y otro con dosis fijas de 37,5, 75 y 150 mg/día. En ambos estudios las dosis iguales o superiores a 75 mg/día demostraron una eficacia superior a placebo tanto a corto plazo (8 semanas) como a largo plazo (6 meses). La proporción de respondedores en el primer estudio basada en la HAM-A total fue entre 77 - 89% con VANDRAL Retard frente al 46 - 49% con placebo (8 semanas / 6 meses). En el segundo estudio, y basado en el criterio CGI, los respondedores fueron del 67 - 82% con VANDRAL Retard a las 8 semanas, y del 75 - 81% a los 6 meses, frente a un 48% con placebo. **Trastorno de ansiedad social (fobia social).** La eficacia de Vandal Retard en el tratamiento del trastorno de ansiedad social se estableció en cuatro ensayos clínicos a corto plazo (12 semanas de duración) y en uno a largo plazo (6 meses de duración). Los estudios fueron controlados con placebo e incluyeron pacientes ambulatorios que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno de ansiedad social. En los cuatro estudios a corto plazo, en los que se administró Vandal Retard a dosis flexible (75 a 225 mg) según la respuesta del paciente, Vandal Retard consiguió reducir la puntuación de la variable principal de eficacia (escala de Ansiedad Social de Liebowitz), obteniéndose resultados estadísticamente significativos frente a placebo desde el final de la primera semana en un estudio, y desde la tercera semana de tratamiento hasta el último valor medido en la semana 12 de tratamiento, en los otros tres estudios. En el análisis de respondedores, basado en la escala de Impresión Clínica Global (CGI), se encontraron tasas de respondedores significativamente superiores en el grupo de Vandal Retard (entre el 44 y el 69% de los pacientes) frente al placebo (entre el 30 y el 36% de los pacientes). En el estudio a largo plazo en el que se administró Vandal Retard o bien a dosis fija de 75 mg o bien a dosis flexible entre 150 y 225 mg, Vandal Retard consiguió reducir la puntuación de la escala de Ansiedad Social de Liebowitz de forma estadísticamente significativa frente a placebo entre las semanas 6 y 28 en ambos grupos de dosis. La tasa de respondedores fue estadísticamente superior para Vandal Retard tanto en la semana 12 (65%) como en la 28 (58%) en comparación con el placebo (28% y 33% en la semana 12 y 28, respectivamente). En cuanto a la tasa de remisión (puntuación en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz <30) el porcentaje fue significativamente superior para el Vandal Retard a las 12 y 28 semanas (24 y 31%, respectivamente) con respecto al placebo (11 y 16% respectivamente). En el grupo de Vandal Retard dosis combinada (grupos dosis fija y dosis flexible) hubo una tasa de remisión significativamente mejor en la semana 28 que en la semana 12. 5.2. Propiedades farmacocinéticas. **Farmacocinética.** Las concentraciones del estado de equilibrio de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de 3 días tras su administración repetida por vía oral. La venlafaxina y la ODV muestran una cinética lineal a lo largo del nivel de dosis de 75 a 450 mg/día. El aclaramiento plasmático en estado de equilibrio (media + DE) de la venlafaxina y de la ODV es de 1.3±0.6 y 0.4±0.2 L/hg, respectivamente. La vida media de eliminación aparente es de 5±2 y 11±2 horas, respectivamente; y el volumen de distribución aparente (en estado de equilibrio) es de 7.5±3.7 y 5.7±1.8 L/kg, respectivamente. **Absorción.** De acuerdo a los estudios de balance de masas, se absorbe como mínimo el 92% de una dosis oral única de venlafaxina, lo que indica que la absorción de ésta es prácticamente completa. Sin embargo, el metabolismo presistémico de la venlafaxina (que origina fundamentalmente el metabolito activo, ODV) reduce la biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina al 42%±15%. Tras la administración de VANDRAL Retard, las concentraciones plasmáticas máximas de venlafaxina y de ODV se alcanzan en el plazo de 6.0±1.5 y 8.8±2.2 horas, respectivamente. La tasa de absorción de la venlafaxina tras la administración de VANDRAL Retard cápsulas es más lenta que su tasa de eliminación. En consecuencia, la semivida de eliminación aparente de la venlafaxina tras la administración de VANDRAL Retard (15-6 horas) es realmente la vida media de absorción en vez de la auténtica semivida de disposición (5-2 horas) que se observa tras la administración de un comprimido de liberación inmediata. En la administración de dosis diarias iguales de venlafaxina en forma de comprimido de liberación inmediata o en forma de cápsula de liberación prolongada, la exposición (AUC, área bajo la curva de concentración) a la venlafaxina y a la ODV fue similar con los dos tratamientos, mientras que la fluctuación de las concentraciones plasmáticas fue ligeramente menor tras el tratamiento con la cápsula de VANDRAL Retard. Por tanto, la cápsula de liberación prolongada de venlafaxina resulta en una tasa de absorción más lenta, pero en una absorción (es decir, AUC) de la misma cuantía que con el comprimido de liberación inmediata. **Metabolismo.** Tras su absorción, la venlafaxina sufre un amplio metabolismo presistémico en el hígado. Aunque el metabolito principal de la venlafaxina es la ODV, la venlafaxina también se metaboliza a N-desmetilvenlafaxina, N,O-desmetilvenlafaxina y otros metabolitos menores. Los estudios in vitro indican que la formación de ODV es catalizada por la isoenzima CYP2D6 y que la formación de la N-desmetilvenlafaxina lo es por las isoenzimas CYP3A4. Los resultados de los estudios in vitro se han confirmado en un estudio clínico con sujetos que eran malos y buenos metabolizadores por la isoenzima CYP2D6: a pesar de las diferencias metabólicas entre los metabolizadores malos y buenos por la CYP2D6, la exposición total a la suma de las dos sustancias activas (venlafaxina y ODV) fue similar en los dos grupos de metabolizadores. Por consiguiente, tanto los malos como los buenos metabolizadores por la CYP2D6 pueden recibir tratamiento con la misma pauta de VANDRAL Retard. El grado de unión de la venlafaxina a las proteínas plasmáticas del hombre es del 27%±2% a concentraciones comprendidas entre 2.5 y 2.215 ng/ml, mientras que el grado de unión de la ODV a las proteínas plasmáticas del hombre es del 30%±12% a concentraciones comprendidas entre 100 y 500 ng/ml. En la administración concomitante de venlafaxina con otros fármacos no son de esperar interacciones medicamentosas. Tras su administración intravenosa, el volumen de distribución de la venlafaxina en estado de equilibrio es de 4.4±1.9 L/kg, lo que indica que la venlafaxina se distribuye bien más allá del agua corporal total. **Eliminación.** Tras una sola dosis de venlafaxina radiomarcada, en torno al 87% de la dosis se recupera por la orina de 48 horas, en forma de venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (23%), ODV conjugada (26%) y otros metabolitos inactivos menores (27%); en 72 horas se recupera el 92% de la dosis radiactiva. Por tanto, la vía principal de eliminación de la venlafaxina es la renal. **Interacciones Alimentos-Fármacos.** La administración de VANDRAL Retard con los alimentos no ejerce efecto sobre la absorción de la venlafaxina o sobre la formación subsiguiente de la ODV. **Eduz y sexo.** La edad y el sexo del paciente no modifican la farmacocinética de la venlafaxina. En personas de más de 60 años de edad se observó una reducción del 20% del aclaramiento de ODV. Esto se debió probablemente a la disminución de la función renal, característica del envejecimiento. En la administración a largo plazo de venlafaxina a voluntarios sanos no se observó acumulación de la venlafaxina o de la ODV. **Cinosis hepática.** En algunos pacientes con cinosis hepática compensada, la deposición farmacocinética de venlafaxina y ODV se alteró significativamente. La reducción del metabolismo de venlafaxina y de la eliminación de ODV generó concentraciones plasmáticas más elevadas de ambos compuestos. **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, se redujo el aclaramiento total de venlafaxina y ODV, y aumentó la vida media de eliminación. La reducción del aclaramiento total fue más acusada en personas con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. La DL50 oral de la venlafaxina en el ratón fue de 405 mg/kg, en ratas hembra de 336 mg/kg y de 673 mg/kg en ratas macho. Estos valores equivalen a 45-90 veces la dosis máxima recomendada en el hombre. Los estudios con venlafaxina en ratas y en ratones no revelaron evidencia de carcinogénesis. En una amplia gama de ensayos in vitro e in vivo, venlafaxina no mostró efectos mutagénicos. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Componentes de la cápsula: Rojo óxido de hierro (E-172), Amarillo óxido de hierro (E-172), Dióxido de titanio (E-171), Gelatina y Tinta. 6.2. Incompatibilidades. No aplicable. 6.3. Periodo de validez. 3 años. 6.4. Precauciones especiales de conservación. Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente. Las cápsulas van envasadas en blísters de PVC/Aluminio. El contenido de los envases es: VANDRAL Retard 75 mg: blísters de 30 cápsulas. VANDRAL Retard 150 mg: blísters de 30 cápsulas. 6.6. Instrucciones de uso/manipulación. Las cápsulas de VANDRAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Wyeth Farm, S.A. 8. Nombre del titular de la autorización de comercialización. VANDRAL-RETARD 75 mg N° Registro: 62.401. VANDRAL-RETARD 150 mg N° Registro: 62.402. 9. PRESENTACIONES Y PRECIO. VANDRAL Retard 75 mg, PVL 25.93 €, PVP 39.73 €, PVP IVA, 51.37 €. VANDRAL Retard 150 mg, PVL 42.48 €, PVP 66.71 €, PVP IVA 87.39 €. 10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Aportación reducida. 11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. VANDRAL-RETARD 75 mg, 22 de Abril de 1999. VANDRAL-RETARD 150 mg, 22 de Abril de 1999. 12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Diciembre de 2003. 13. BUZÓN DE FARMACOVIGILANCIA. farmacovigilancia@wyeth.com

# 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](mailto: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*; Monteone, 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*; Pélioso, 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](http://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,  
PsycINFO,  
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](mailto:saned@medynet.com)

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

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

España: Ordinario: 90€. Institución: 120€


Extranjero: Comunidad Europea: 140€. Resto de países: 180€.

Publicación Bimensual (8 números al año).

Composición: Artecomp, S.L. Albaracín, 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 2006. 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 



# Risperdal **CONSTA**<sup>TM</sup>

RISPERIDONA INYECTABLE DE LARGA DURACIÓN

**Mejora la  
adherencia<sup>(1)</sup>**

**Disminuye  
las recaídas<sup>(2)</sup>**

**Mejora  
el pronóstico  
a largo plazo<sup>(3)</sup>**



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

[www.janssen-cilag.es](http://www.janssen-cilag.es)

<https://doi.org/10.1067/ps.1134066500002952> Published online by Cambridge University Press

**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 25 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE)...25 mg. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 37,5 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE)...37,5 mg. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 50 mg: Cada vial contiene Risperidona (DOE)...50 mg. (Ver excipientes).

**FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para suspensión inyectable: Vial con polvo: polvo suelto de color blanco a blanquecino. *Jeringa precargada con el disolvente para la reconstitución:* Solución acuosa transparente e incolora. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes previamente estabilizados con risperidona oral. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA deberá iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes esquizofrénicos. **Adultos:** La dosis recomendada es de 25 mg cada dos semanas por vía intramuscular. Debido a las características farmacocinéticas del RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA, es necesario que durante las tres primeras semanas de tratamiento los pacientes reciban además risperidona vía oral, con el fin de mantener concentraciones terapéuticas del fármaco. El cambio de la formulación oral a RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA debe acompañarse de un seguimiento clínico estrecho de los pacientes, que permita identificar la dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA más apropiada para cada paciente. **Incremento de la dosis:** No debe incrementarse la dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA hasta que no hayan transcurrido, como mínimo, cuatro semanas desde el ajuste anterior. La dosis puede aumentarse de 25 mg a 37,5 mg o de 37,5 mg a 50 mg. Dado que se trata de una formulación de liberación prolongada, no cabe esperar que el efecto de cada ajuste de dosis se produzca antes de que transcurran 3 semanas de tratamiento. La dosis máxima de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no debe sobrepasar los 50 mg cada 2 semanas. **Anzianos:** La dosis recomendada es la misma que en adultos, es decir, 25 mg por vía intramuscular cada dos semanas. Sin embargo, y dado que la experiencia de uso de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA en ancianos es limitada, debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes, no siendo indicado su uso en pacientes diagnosticados de demencia (ver **Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo**). **Insuficiencia hepática y renal:** La eficacia y seguridad de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, por lo que debe administrarse con precaución por tratarse de una formulación de liberación prolongada. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA sólo deberá administrarse a pacientes con insuficiencia renal o hepática que toleren dosis de risperidona oral de al menos 2 mg al día. En estos pacientes, se recomienda una dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA de 25 mg cada dos semanas que deberá administrarse con precaución. **Niños:** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración:** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA se debe administrar, cada dos semanas, mediante inyección intramuscular profunda utilizando la aguja de seguridad incluida en el envase. Las inyecciones se deben alternar en ambos glúteos. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no debe administrarse por vía intravenosa (ver **Instrucciones de uso**). **Contraindicaciones.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA está contraindicado en: • pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o a cualquiera de los componentes de la especialidad, • pacientes con demencia (ver **Advertencias y precauciones**), • pacientes con enfermedad de Parkinson, **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA solamente deberá utilizarse en pacientes diagnosticados de esquizofrenia que estén previamente estabilizados con risperidona oral. Debido a la actividad alfa-bloqueante de risperidona, se puede producir hipotensión ortostática especialmente durante el periodo de inicio de ajuste de la dosis. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA si se produce hipotensión ortostática clínicamente relevante. Risperidona se debe utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trastornos de la conducción, deshidratación, hipovolemia o enfermedad cerebrovascular), incluyendo las enfermedades asociadas a prolongaciones del intervalo QT. Los antagonistas de los receptores de la dopamina pueden inducir discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Se ha comunicado que la aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo del desarrollo de discinesia tardía. Dado que el potencial de RISPERDAL<sup>®</sup> para inducir síntomas extrapiramidales es más bajo que el de los neurolepticos clásicos, el riesgo de inducir discinesia tardía está también reducido en comparación con estos últimos. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse la necesidad de suspender el tratamiento con todos los fármacos antipsicóticos. En los pacientes tratados con antipsicóticos se puede producir el llamado síndrome neuroleptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles de CPK elevados. Si algo sucede, se deben suspender todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo risperidona, y se enviará urgentemente al paciente a un centro hospitalario. Debe recordarse que después de la última administración de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA, se detectan concentraciones plasmáticas de risperidona hasta un mínimo de 6 semanas. En pacientes con demencia tratados con Risperdal<sup>®</sup> oral, se ha observado un aumento del riesgo de episodios isquémicos cerebrales, entre los que se incluyen accidentes cerebrovasculares, algunos de ellos de desenlace mortal. El análisis de seis estudios controlados con placebo realizados en pacientes mayores de 65 años de edad diagnosticados de demencia, muestran una incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares de 3,3% (33/989) en el grupo tratado con risperidona y de 1,2% (8/693) en el grupo de pacientes que recibieron placebo. Por tanto, risperidona triplica el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en esta población (RR=3,0 IC95% 1,3-7,4). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a mortalidad por cualquier causa. Debido a las características farmacocinéticas de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA, su uso está contraindicado en pacientes diagnosticados de demencia (ver **Contraindicaciones**). La experiencia de uso de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA en ancianos es hasta el momento limitada, por lo que debe administrarse con cuidado en este grupo de pacientes. Dado que RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA debe administrarse con precaución en este grupo de pacientes. Como sucede con otros antipsicóticos, risperidona disminuye el umbral convulsivo. Se recomienda tener cuidado si RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA se administra a pacientes con epilepsia. Como sucede con otros antipsicóticos, la administración de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA se asocia a aumento de peso, por lo que debe darse consejo dietético a los pacientes tratados con este fármaco. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha evaluado de forma sistemática el riesgo de utilizar risperidona en combinación con otros fármacos. Dados los efectos primarios de risperidona en el SNC, se debe utilizar con cuidado en combinación con otros fármacos de acción central. Risperidona puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina. Se ha demostrado que la carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de la fracción activa de RISPERDAL<sup>®</sup> (risperidona y su metabolito activo 9-hidroxi-risperidona). Se pueden observar efectos similares con otros inductores enzimáticos hepáticos como fenitoína, rifampicina y fenobarbital. Al suspender la administración de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, se debe reevaluar la dosis de risperidona y, si es necesario, reducirla. Fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos y algunos betabloqueantes pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona, pero no las de la fracción antipsicótica activa. La amitriptilina no afecta a la farmacocinética de risperidona o de la fracción antipsicótica activa. La cimetidina y ranitidina aumentan la biodisponibilidad de risperidona, pero solo ligeramente la fracción antipsicótica activa. Paroxetina, antidepresivo que inhibe la isoenzima 2D6 del CYP450, aumenta la concentración plasmática de risperidona en un 45% y de la fracción antipsicótica activa en un 65%. Por tanto, cuando se inicia o interrumpe un tratamiento concomitante con paroxetina, el médico debe de ajustar la dosis de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA. Fluoxetina comparte la actividad inhibitoria de paroxetina sobre la isoenzima 2D6, por lo que es de esperar que afecte el metabolismo de risperidona de forma similar. Cuando se administra risperidona con otros fármacos con elevada unión a proteínas, no existe desplazamiento clínicamente relevante de ningún fármaco de las proteínas plasmáticas. Los alimentos no afectan la absorción de RISPERDAL<sup>®</sup>. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la ingesta de alcohol. RISPERDAL<sup>®</sup> no muestra un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del klio o valproato. **Embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No se ha establecido la seguridad de risperidona para su utilización durante el embarazo en humanos. Aunque en animales experimentales risperidona no demostró toxicidad directa en la reproducción, se observaron algunos efectos indirectos mediados por la prolactina y por el Sistema Nervioso Central (SNC). No se registraron efectos teratogénicos de risperidona en ningún estudio. Por lo tanto, sólo se debe utilizar RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA durante el embarazo si los beneficios superan a los posibles riesgos. **Lactancia:** En los estudios con animales, risperidona y 9-hidroxi-risperidona se excretan en la leche. Se ha demostrado que risperidona y 9-hidroxi-risperidona también se excretan en la leche humana. Por lo tanto, deberá evitarse la lactancia durante la administración de risperidona. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Risperidona puede interferir con las actividades que requieren alerta mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o

manejen maquinaria hasta que se conozca su susceptibilidad particular al producto. **Reacciones adversas.** A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas con risperidona, ordenadas por órgano sistema y atendiendo a la siguiente clasificación en función de su frecuencia de aparición: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100, <1/10); poco frecuente (>1/1.000, <1/100); rara (>1/10.000, <1/1.000); muy rara (<1/10.000), incluyendo casos aislados. **Trastornos hematológicos:** Poco frecuentes: disminución ligera del recuento de neutrófilos y/o trombocitos\*. Muy raros: aumento del recuento leucocitario. **Trastornos endocrinos:** Poco frecuentes: hiperprolactinemia (manifestada con síntomas como galactorrea no puerperal, amenorrea, disminución de la libido), intoxicación acuosa\* (bien debido a polidipsia psicógena o bien al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)). **Trastornos metabólicos y de la nutrición:** Frecuente: aumento de peso. Poco frecuente: pérdida de peso. Muy raros: hiperglucemia o exacerbación de una diabetes mellitus preexistente. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: depresión, fatiga, síntomas extrapiramidales: agitación\*, ansiedad\*, jaqueca\*, episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia\* (ver **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Poco frecuentes: neurosisismo, trastornos del sueño, apatía, alteración de la concentración, visión anormal, somnolencia\*, mareos\*, alteración de la regulación de la temperatura corporal\*. Raros: discinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno y crisis. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión\* (ortostática) y taquicardia\* (refleja a la hipotensión). **Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuentes: estreñimiento\*, dispepsia\*, náuseas/vómitos\*, dolor abdominal\*. **Trastornos hepatobiliares:** Muy raros: aumento de los niveles de enzimas hepáticas. **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, edema periférico, reacción en el punto de la inyección, rinitis\*, otras reacciones alérgicas\*. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: incontinencia urinaria\*. **Trastornos sexuales y del sistema reproductivo:** Poco frecuentes: función sexual anormal, insuficiencia eyaculatoria, impotencia, priapismo\*, disfunción orgásmica\*. (Estos efectos adversos han sido notificados con Risperdal<sup>®</sup> oral. Se desconoce la frecuencia de aparición con Risperdal<sup>®</sup> Consto). **Sobredosificación.** Puesto que es menos probable que se produzca una sobredosificación con la medicación parenteral que con la oral, a continuación se presenta la información correspondiente a la formulación oral. Síntomas: En general, los signos y síntomas comunicados tras la sobredosificación oral son una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Consisten en somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se han comunicado casos de sobredosis de hasta 360 mg de risperidona oral. Se han comunicado casos raros de prolongación del QT. En caso de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posible implicación de polimedicación. **Tratamiento:** Establecer y mantener libres las vías aéreas y garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas. Se debe comenzar inmediatamente la monitorización cardiovascular y hay que realizar un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. No existe ningún antídoto específico de risperidona. Por lo tanto, se deben adoptar las medidas de soporte apropiadas. La hipotensión y el colapso circulatorio se debe tratar con medidas apropiadas, como la administración de fluidos intravenosos y/o fármacos simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar tratamiento anticolinérgico. La supervisión médica estrecha y la monitorización se deben mantener hasta que el paciente se recupere. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA. Polímero 7525 DL JN1 poli-(D,L) lactido-co-glicólido. **Disolvente:** Polisorbato 20, carmelosoma sódico 40 mPas, fosfato hidrogenado disódico dihidratado, ácido cítrico anhidro, cloruro sódico, hidróxido sódico, agua para inyección. **Incompatibilidades.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA no se puede mezclar o disolver con otros fármacos o fluidos distintos al disolvente proporcionado para su administración. **Período de validez.** 36 meses a 2-8°C. Después de la reconstitución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se hace, los períodos de almacenamiento reconstituido y las condiciones previas a su utilización son la responsabilidad del usuario y no deben superar las 6 horas a 25°C, a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** El envase se debe conservar en el frigorífico (2-8°C) y preservar de la luz. No se debe exponer a temperaturas superiores a 25°C. Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA se puede almacenar a temperaturas no superiores a 25°C durante 7 días como máximo antes de su administración. No exponer el producto sin refrigerar a temperaturas superiores a 25°C. **Naturaleza y contenido del recipiente.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA se acondiciona en un envase con la siguiente configuración: • Un vial que contiene RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA. • Una jeringa precargada que contiene el disolvente para RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA. • Dos agujas Hypoject<sup>®</sup> 20G 2" TW para la reconstitución. • Una aguja Needle-Pro, para inyección intramuscular (aguja de seguridad 20G 2" TW con dispositivo de protección). (Sólo con receta\* = producto sanitario para su venta exclusiva con fármacos con receta). **Instrucciones de uso y manipulación.**

RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA sólo se puede suspender en el disolvente para suspensión inyectable proporcionado en el envase y se debe administrar con la aguja de seguridad Needle-Pro 20G incluidas en el mismo.

1. Sacar el envase de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA del frigorífico y dejar que se adapte a la temperatura ambiente antes de reconstituir.
2. Retirar la capsula de plástico coloreado del vial de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA.
3. Abrir la jeringa rompiendo el sello de la capsula blanca y quitar esta última junto con el protector de caucho de su interior.
4. Conectar una de las agujas Hypoject<sup>®</sup> con un movimiento suave de rotación en sentido de las agujas del reloj a la conexión luer de la jeringa.
5. Tirar de la funda de la aguja Hypoject<sup>®</sup>. No girar.
6. Inyectar todo el contenido de la jeringa con el disolvente en el vial.
7. Retirar la jeringa con la aguja Hypoject<sup>®</sup> del vial.
8. Desenroscar la aguja Hypoject<sup>®</sup> de la jeringa y deshacerse de ella adecuadamente.
9. Antes de agitar el vial, colocar la segunda aguja Hypoject<sup>®</sup> con un movimiento de rotación suave en el sentido de las agujas del reloj, en la conexión luer de la jeringa. **NO QUITAR LA FUNDA DE LA AGUJA TODAVÍA.** 10. Agitar enérgicamente el vial durante 10 segundos como mínimo. La mezcla está completa cuando la suspensión tiene un aspecto uniforme, espeso, y de color lechoso, y todo el polvo se ha dispersado por completo.
11. No guardar el vial después de la reconstitución porque la suspensión se puede depositar.
12. Tomar la jeringa y tirar de la funda de la aguja Hypoject<sup>®</sup>. No girar.
13. Insertar la aguja Hypoject<sup>®</sup> en el vial colocado verticalmente.
14. Aspirar lentamente la suspensión del vial en posición vertical, pero ligeramente inclinado, como se indica en el diagrama para asegurar que se introduce todo el contenido en la jeringa.
15. Retirar la jeringa con la aguja Hypoject<sup>®</sup> del vial.
16. Desenroscar la aguja Hypoject<sup>®</sup> de la jeringa y deshacerse de ella adecuadamente. Para una adecuada identificación, rasgar la etiqueta del vial por la zona perforada y pegar la parte desprendida en la jeringa.
17. Abrir la bolsa de plástico del Needle-Pro, hasta la mitad. Sujetar la funda utilizando la bolsa de plástico abierta.
18. Conectar la conexión luer del Needle-Pro\* a la jeringa con un movimiento suave de rotación en el sentido de las agujas del reloj. Fijar la aguja con firmeza sobre el Needle-Pro\* empujando con un giro en el sentido de las agujas del reloj.
19. Preparar al paciente para la inyección.
20. Será necesario realizar de nuevo la suspensión de RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA antes de su administración, dado que se habrá sedimentado después de la reconstitución. Agitar vigorosamente el tiempo necesario hasta que se consiga la nueva suspensión de las microesferas.
21. Sacar la funda de la aguja. No girar la funda, ya que la aguja podría soltarse del Needle-Pro.
22. Golpear levemente la jeringa para que cualquier burbuja de aire suba hacia la punta.
23. Quitar las burbujas del cilindro de la jeringa empujando el émbolo hacia delante con la aguja en posición vertical. Inyectar todo el contenido de la jeringa intramuscularmente en la nalga del paciente.
24. **AVISO:** Para evitar un pinchazo con una aguja contaminada: • no desconecte intencionadamente el Needle-Pro. • no intente enderezar la aguja o conectar al Needle-Pro, si la aguja está doblada o ha sido dañada. • no manipule erróneamente el dispositivo de protección de la aguja de modo que ésta pudiera sobresalir por su funda de protección.
25. Una vez completado el procedimiento, colocar la aguja en su funda utilizando una técnica con una sola mano. Realizar esta maniobra con una mano haciendo una presión SUAVE de la funda contra una superficie plana. Al presionar sobre la funda, la aguja se conecta a ella firmemente.
26. Confirmar visualmente que la aguja está completamente conectada a su funda protectora.
27. Deshacer de forma apropiada inmediatamente. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.213. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.215. RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 65.214. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 11 de febrero 2003. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica, aportación reducida. **PRESENTACIONES Y P.V.P. (IVA 4%):** 25 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 145,75 €. 37,5 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 176,40 €. 50 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable: 207,07 €. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2004.

### REVISIÓN

- Mejora gradual del tratamiento con agentes antipsicóticos desde los neurolépticos orales tradicionales hasta el primer *depot* atípico**  
*H. J. Möller* ..... 63

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Eficacia de la monoterapia de clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y haloperidol en la reducción del comportamiento hostil y agresivo en pacientes ambulatorios tratados por esquizofrenia: un estudio naturalista prospectivo (IC-SOHO)**  
*I. Bitter, P. Czobor, M. Dossenbach, J. Volavka* ..... 70
- Evolución de los pacientes en la esquizofrenia I: correlatos con variables sociodemográficas, manifestaciones psicopatológicas y efectos secundarios**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, H. Schweigkofler, J. Schwitzer, W. Wolfgang Fleischhacker* ..... 77
- Evolución de los pacientes en la esquizofrenia II: el impacto de la cognición**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, T. Bodner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, W. Wolfgang Fleischhacker* . . . . 86
- El consumo de cigarrillos, café y dulces en alcohólicos deshabitados y su asociación con la recaída y los antecedentes familiares de alcoholismo**  
*K. Junghanns, J. Backhaus, U. Tietz, W. Lange, L. Rink, T. Wetterling, M. Driessen* ..... 95

### REVIEW ARTICLE

- Antipsychotic agents. Gradually improving treatment from the traditional oral neuroleptics to the first atypical depot**  
*H. J. Möller* ..... 63

### ORIGINAL ARTICLES

- Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO)**  
*I. Bitter, P. Czobor, M. Dossenbach, J. Volavka* ..... 70
- Patient outcomes in schizophrenia I: correlates with sociodemographic variables, psychopathology, and side effects**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, H. Schweigkofler, J. Schwitzer, W. Wolfgang Fleischhacker* ..... 77
- Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition**  
*A. Hofer, S. Baumgartner, T. Bodner, M. Edlinger, M. Hummer, G. Kemmler, M.A. Rettenbacher, W. Wolfgang Fleischhacker* ..... 86
- The consumption of cigarettes, coffee and sweets in detoxified alcoholics and its association with relapse and a family history of alcoholism**  
*K. Junghanns, J. Backhaus, U. Tietz, W. Lange, L. Rink, T. Wetterling, M. Driessen* ..... 95





En ansiedad,  
**la potencia**  
es decisiva

NUEVA  
INDICACIÓN  
EN TAG

- Cipralex® mejora los síntomas de depresión y ansiedad **desde la primera semana**<sup>1</sup>
- Cipralex® es **tan eficaz** como paroxetina y **mejor tolerado**<sup>2,3</sup>

ANTIDEPRESIVO  
INVESTIGADO Y DESARROLLADO  
POR LUNDBECK

Lundbeck



**Cipralex**  
escitalopram

INDICACIONES	INICIO	MANTENIMIENTO
Depresión	10 mg/día	10-20 mg/día
Trastorno de angustia con o sin agorafobia	5 mg/día	10-20 mg/día
Trastorno de ansiedad social (fobia social)	10 mg/día	10-20 mg/día
Trastorno de ansiedad generalizada	10 mg/día	10-20 mg/día

1 Toma única diaria



Presentaciones de 10 mg, 15 mg y 20 mg - 28 comprimidos ranurados

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** CIPRALEX 10 mg, comprimidos con cubierta pelicular. CIPRALEX 15 mg, comprimidos con cubierta pelicular. CIPRALEX 20 mg, comprimidos con cubierta pelicular. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** CipraleX 10 mg: Cada comprimido contiene 10 mg de escitalopram (como oxalato). CipraleX 15 mg: Cada comprimido contiene 15 mg de escitalopram (como oxalato). CipraleX 20 mg: Cada comprimido contiene 20 mg de escitalopram (como oxalato). Para excipientes, ver apartado 5.1. Lista de excipientes. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido con cubierta pelicular. CipraleX 10 mg: comprimido oval, blanco, ranurado, recubierto y marcado con "E1" por una cara. CipraleX 15 mg: comprimido oval, blanco, ranurado, recubierto y marcado con "E1" por una cara. CipraleX 20 mg: comprimido oval, blanco, ranurado, recubierto y marcado con "E1" por una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social). Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. **4.2. Posología y forma de administración.** No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg. CipraleX se administrará en dosis única diaria y podrá tomarse con o sin alimentos. **Episodios depresivos mayores.** La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepressiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un periodo de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta. **Trastorno de angustia con o sin agorafobia.** Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg, según la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses. **Trastorno de ansiedad social.** La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg. El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico y se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha evaluado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y el tratamiento puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse regularmente. El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales. No se ha evaluado el lugar que ocupa este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general. **Trastorno de ansiedad generalizada.** La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben reevaluarse regularmente. **Ancianos (> 65 años de edad).** Se deben considerar tanto el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada como una dosis máxima inferior. La eficacia de CipraleX en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes ancianos. **Niños y adolescentes (< 18 años).** CipraleX no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. (Ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **En caso de insuficiencia renal.** No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida ( $Cl_{CR}$  menor a 30 ml/min). **En caso de insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida. **Metabolizadores lentos de la CYP2C19.** En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día. **Retirada.** Cuando deba interrumpirse el tratamiento con CipraleX, la dosis debe disminuirse de forma gradual durante un periodo de 1 o 2 semanas, con el fin de evitar posibles síntomas de retirada (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a escitalopram o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO) (ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los IRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina). **Uso en niños y adolescentes menores de 18 años.** CipraleX 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 irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, 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. **Ansiedad paradójica.** Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepressivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansioagénico paradójico (ver apartado 4.2. Posología y forma de administración). **Convulsiones.** El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. Los IRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente. El tratamiento con IRS se debe interrumpir si se observa un aumento de la frecuencia de convulsiones. **Manía.** Los IRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de IRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maniaca. **Diabetes.** En pacientes con diabetes, el tratamiento con un IRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales. **Suicidio/ideas suicidas.** La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio. El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. El posible incremento del riesgo de suicidio en las fases precoces de la recuperación, es una experiencia clínica general de todas las terapias antidepressivas. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, pueden también asociarse con un incremento del riesgo de conductas suicidas. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos. **Pacientes con historial de conductas o pensamientos suicidas o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento,** poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. No hay datos suficientes respecto al riesgo de conductas relacionadas con suicidio en el tratamiento de pacientes nuevos, pero debería asegurarse una monitorización cuidadosa. **Pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de ideas/conductas suicidas o pensamientos de autolesión y si se presentan estos síntomas, buscar asesoramiento médico inmediatamente.** **Hiponatremia.** Con el uso de IRS se ha notificado raramente hiponatremia problemáticamente ligada a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se conoce que causan hiponatremia. **Hemorragia.** Con fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con IRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antiplatecéticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias. **Terapia electroconvulsiva [TEC].** La experiencia clínica sobre la administración concomitante de IRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución. **Inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A.** En general no se recomienda la combinación de escitalopram con inhibidores de la MAO-A debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Para el tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la MAO ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Síndrome serotoninérgico.** Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como amitriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano. En casos raros, se ha notificado el síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban IRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el IRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de IRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Reacciones de retirada.** Cuando se interrumpe la terapia con CipraleX la dosis debería reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de retirada (ver apartado 4.2. Posología y forma de administración). **Enfermedad coronaria.** Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacodinámicas. Combinaciones contraindicadas: IMAOs no selectivos.** Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un IRS en combinación con un inhibidor no selectivo de la monoaminooxidasa (IMAO), y también en pacientes que han dejado de tomar un IRS y han iniciado tratamiento con un IMAO (ver apartado 4.3. Contraindicaciones). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver apartado 4.8. Reacciones adversas). **Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos.** El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 7 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible y con un IMAO reversible y con un IMAO reversible (RIMA) moxetimidina. Debe restarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo. **Combinaciones desaconsejadas especiales de empleo.** Si la combinación fuera necesaria, debería iniciarse con la dosis mínima recomendada y la monitorización clínica debería reforzarse. **Combinaciones que requieren precauciones de uso: Selegilina.** En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico. **Medicamentos serotoninérgicos.** La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) pueden provocar un síndrome serotoninérgico. **Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.** Los IRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (p.ej. antidepressivos (tricíclicos, IRS), neurolepticos (fenotiazinas, tioxanteno y butirofenonas), melfloquina, bupropión y tramadol), **Litio, triptófano.** Se ha informado de casos de potenciación de efectos, cuando los IRS se han administrado con litio o triptófano, por lo que la administración concomitante de IRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de IRS con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Hemorragia.** Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral la coagulación se debe monitorizar estrechamente cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Alcohol.** No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. De todas formas al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable. **Interacciones farmacocinéticas. Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética de escitalopram.** El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 pueden también contribuir en menor grado a su metabolismo. El metabolismo de su metabolito principal, el S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6. La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50% de las concentraciones plasmáticas de escitalopram). La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70% de las concentraciones plasmáticas de escitalopram). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (p.ej. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante. **Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos.** Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, e.g. anti-depresivos tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina, o anti-psicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación. La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos substratos de la CYP2D6. Estudios *in vitro* han demostrado que escitalopram puede inhibir discretamente la CYP2C19. Se recomienda precaución en la utilización concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19. **4.6. Embarazo y lactancia.** Embarazo. Con escitalopram se dispone sólo de datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazadas. En estudios de toxicología de la reproducción en ratas realizados con escitalopram, se observaron efectos embriofetotóxicos, pero no se observó un incremento en la incidencia de malformaciones. CipraleX no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio. El uso de IRS en el tercer trimestre del embarazo, podría producir en el recién nacido un síndrome de retirada, incluyendo trastornos neuro-conductuales. Los siguientes efectos fueron observados en neonatos de mujeres embarazadas que recibieron IRS hasta su nacimiento: irritabilidad, temblor, hipertensión, incremento del tono muscular, lloreo constante, dificultad en la succión o en el sueño. Pueden indicar efectos serotoninérgicos o un síndrome de retirada. Debería observarse al neonato si la madre ha usado escitalopram al final del embarazo. Si se usan IRS durante el embarazo, nunca deben interrumpirse bruscamente. **Lactancia.** Escitalopram puede ser excretado por la leche humana. En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Aunque se ha demostrado que escitalopram no altera la función intelectual o el rendimiento psicomotor, cualquier medicamento psicoactivo puede alterar el juicio o las habilidades. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de que su capacidad de conducir o utilizar maquinaria se vea afectada. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado. Tras la administración prolongada, la interrupción brusca de los IRS puede ocasionar una reacción de retirada en algunos pacientes. Aunque esta reacción de retirada puede producirse al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no indican que los IRS provoquen dependencia. En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada (mareos, cefaleas y náuseas) después de una interrupción brusca del tratamiento con escitalopram. La mayoría fueron leves y autolimitados. A fin de evitar reacciones de retirada, se recomienda disminuir gradualmente la dosis administrada a lo largo de 1-2 semanas. Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia con escitalopram que con placebo en los estudios doble ciego controlados con placebo. Las siguientes frecuencias no están corregidas con respecto al placebo. **Trastornos del metabolismo y nutricionales.** Frecuentes (>1/100, <1/10): disminución del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes (>1/100, <1/10): hombres y mujeres: disminución de la libido. Mujeres: anorgasmia. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes (>1/100, <1/10): insomnio, somnolencia, mareos. No Frecuentes (>1/1000, <1/100): trastornos del gusto, trastornos del sueño. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes (>1/100, <1/10): sinusitis, bostezos. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes (>1/10): náuseas. Frecuentes (>1/100, <1/10): diarrea, estreñimiento. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes (>1/100, <1/10): aumento de la sudoración. **Trastornos del sistema reproductor y de la mama.** Frecuentes (>1/100, <1/10): hombres: trastornos de la eyaculación. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes (>1/100, <1/10): aumento de la sudoración. **Trastornos del sistema reproductor y de la mama.** Frecuentes (>1/100, <1/10): mujeres: trastornos de la ovulación. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes (>1/100, <1/10): fatiga, prurito. Las siguientes reacciones adversas corresponden al grupo terapéutico de los IRS. **Trastornos del metabolismo y nutricionales.** Hiponatremia, secreción inadecuada de ADH. **Trastornos psiquiátricos.** Alucinaciones, manía, confusión, agitación, ansiedad, despersonalización, crisis de angustia, nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso.** Convulsiones, temblor, alteraciones del movimiento, síndrome serotoninérgico. **Trastornos oculares.** Alteraciones de la visión. **Trastornos vasculares.** Hipotensión postural. **Trastornos gastrointestinales.** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, diarrea y anorexia. **Trastornos hepato-biliares.** Pruebas de la función hepática alteradas. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Erupción, equimosis, prurito, angioedema, sudoración. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.** Artralgia, mialgia. **Trastornos renales y urinarios.** Retención urinaria. **Trastornos del sistema reproductor y de la mama.** Galactorrea, disfunción sexual, incluyendo impotencia, trastornos de la eyaculación, anorgasmia. **Trastornos generales y en el sitio de administración.** Insomnio, mareos, fatiga, somnolencia, reacciones anafilácticas. **4.9. Sobredosis. Toxicidad.** Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados. Sin embargo, se ha observado que se han ingerido dosis de 190 mg de escitalopram sin que se haya informado de ningún síntoma grave. **Síntomas.** Síntomas de sobredosis/farmacología con citalopram racémico (> 600 mg): mareos, temblor, agitación, somnolencia, pérdida de consciencia, convulsiones, taquicardia, cambios en el segmento ST-T del ECG, ensanchamiento del complejo QRS, alargamiento del intervalo QT, arritmias, depresión respiratoria, vómitos, rabdomiólisis, acidosis metabólica, hipokaliemia. Es previsible que la sobredosis/farmacología con escitalopram presente la misma sintomatología. **Tratamiento.** No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Debe considerarse el uso de carbón activo. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1. Lista de excipientes. Núcleo:** Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidra, Talco, Croscarmelosa de sodio, Estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E-171). **5.2. Incompatibilidades.** No se han descrito. **5.3. Periodo de validez.** 3 años. **5.4. Precauciones especiales de conservación.** No se requieren precauciones especiales de conservación. **5.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** Blister de PVC/PE/PVdC/Aluminio (transparente), incluido en un estuche: 14, 28, 56, 98 comprimidos. Dosis única 49x1, 100x1, 500x1 comprimidos (10, 15 y 20 mg). Blister de PVC/PE/PVdC/Aluminio (blanco), incluido en un estuche: 14, 20, 28, 50, 100, 200 comprimidos (10, 15 y 20 mg). Frasco de comprimidos de polipropileno: 100 (10, 15 y 20 mg), 200 (10, 15 y 20 mg) comprimidos. Pueden no estar comercializados todos los formatos. **5.6. Instrucciones de uso y manipulación.** No se requieren precauciones especiales de conservación. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Lundbeck España, S.A. Av. Diagonal, 605. 08028 Barcelona. España. **7. NÚMERO(S) DEL REGISTRO.** CipraleX 10 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 65.230. CipraleX 15 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 65.233. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** CipraleX 10 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 13.02.2003 / CipraleX 20 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 13.02.2003. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIO P.V.P. (IVA).** CipraleX 10 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 23,01€; P.V.P. IVA 23,93€. CipraleX 15 mg, comprimidos con cubierta pelicular: 28,01€; P.V.P. IVA 28,93€. CipraleX 20 mg, envase con 28 comprimidos P.V.P. 46,01€; P.V.P. IVA 47,85€. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL.** Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Círculo de aportación disorder. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero de 2006.

1. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: Pooled analysis of placebo-controlled trials. CNS Spectrums 2002; 7(1):40-4. 2. Baldwin D, Hindmarch J, Huusom AKT et al. Escitalopram and paroxetine in the short and long-term treatment of major depressive disorder (MDD). Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7 Suppl 1:S168. 3. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. Ann Clin Psychiatry 2005; 17(2): 65-9.

