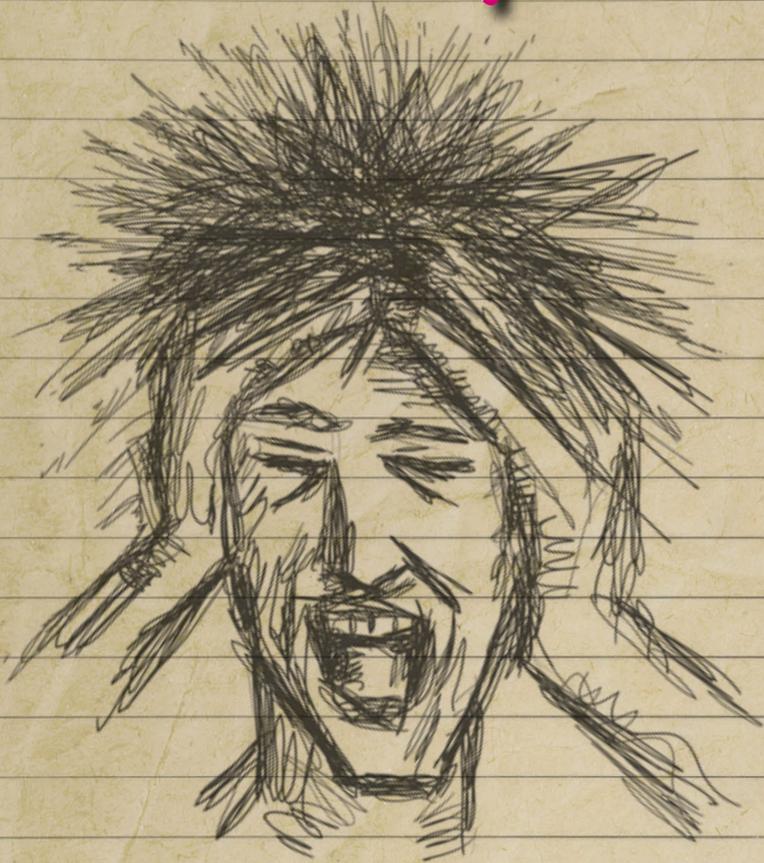


Etiología de las *fobias*



Circuito *cerebral* del miedo

Dra. María del Sol Roncero Rodríguez. Psiquiatra. Centro de Salud Mental de Alcorcón. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Índice

1. Etiopatogenia de las fobias

Introducción

Teorías Biológicas

Teorías Psicológicas

2. Circuito Cerebral Del Miedo

Condicionamiento del Miedo

Circuito Cerebral

3. Bibliografía

1 Etiopatogenia de las fobias

Introducción

Las fobias se encuadran dentro de los trastornos de ansiedad, y podrían definirse como el malestar ilógico y desproporcionado que se acompaña de tendencia a la evitación.

A finales del siglo pasado, Isaac Marks contribuyó de forma importante a la definición actual de concepto de fobia, y aportó una nueva clasificación.

Características del miedo fóbico

1. Desproporción respecto a una situación desencadenante.
2. Percepción del paciente como un miedo ilógico, no razonable.
3. Imposibilidad de controlarlo por parte del sujeto.
4. Tendencia a evitación de estímulos fóbicos.

Según su etiopatogenia se pueden distinguir dos tipos de fobias:

1. Miedo a **estímulos externos** (equivalente a neurosis fóbica):
 - Fobias a animales
 - Agorafobia
 - Fobias sociales
 - Otras fobias específicas
2. Miedos a **estímulos internos**
 - Nosofobias (miedo a padecer enfermedades)
 - Fobias obsesivas (en relación con Trastorno Obsesivo Compulsivo)

Las fobias son uno de los trastornos más frecuentes en la población general. Según el *National Comorbidity Study (NCS)*, el 46% de la población de EEUU sufre algún cuadro de fobia¹.

Según los tipos de trastornos fóbicos, la etiopatogenia es algo diferente. En este capítulo se describirá la etiología de la fobia social y de las fobias específicas.

Teorías biológicas

Genética

Fobia específica:

Diversos estudios sugieren que existe una **transmisión familiar**². Algunos autores sitúan en un **75%** el porcentaje de sujetos afectados por una fobia específica que tiene un familiar de primer grado con una fobia del mismo tipo.

Esta asociación familiar es la conjunción de una vulnerabilidad personal, al interaccionar con factores psicoambientales estresantes (mayor componente genético en el subtipo sangre-inyecciones-heridas).

Estudio en la Universidad de Yale: presencia concreta de un gen del cromosoma 14 con la probabilidad de ser vulnerable a padecer esta enfermedad².

Fobia social:

Existen datos que avalan la **naturaleza familiar de la fobia social**.

En los familiares de primer grado de los pacientes con fobia social generalizada, es tres veces más frecuente el mismo diagnóstico. Los estudios gemelares son contradictorios y no aclaran el grado de influencia genética o ambiental en la fobia social.

Por su vínculo con el trastorno de angustia, la participación de un factor genético en la etiopatogenia de la agorafobia es más clara².



Neuroquímica

Fobia específica:

Según la hipótesis patofisiológica, determinadas áreas cerebrales están implicadas en el desarrollo de una fobia específica.

Por un lado se ha estudiado la región parahipocámpica dorsal. En esta zona se ha demostrado que el sistema serotoninérgico actúa con una respuesta ansiogénica (principalmente por la estimulación del receptor post-sináptico 5-HT 1 A), mientras que el sistema colinérgico establecería una respuesta ansiolítica. Estos autores, basándose en la resistencia de algunos pacientes con esta enfermedad al efecto de las benzodiazepinas, hablan de la **amígdala basolateral como responsable de la consolidación de la información que propiciará la aparición de una fobia específica**².

Fobia social:

Aunque todavía incierta, en la fobia social se señala una disregulación del Sistema Noradrenérgico y Serotoninérgico central (hipersensibilidad del receptor 5-HT postsináptico).

Destaca la eficacia de los IMAO y antagonistas β -adrenérgicos por liberar más adrenalina o noradrenalina, pentagastrina y dióxido de carbono (CO_2).

Se han utilizado diversos estímulos ansiógenos en los pacientes con fobia social, pero ninguno de los síntomas provocados se asemejan a los síntomas fóbicos habituales de los sujetos. Por lo tanto, este fenómeno **obedece más a una activación basal, que a una clave etiopatogénica** específica de la fobia social².

Neurofisiología (Estudios de neuroimagen funcional)

Fobia específica:

En pacientes con fobia a animales, la ansiedad se ha medido con neuroimagen funcional (aumento de flujo sanguíneo durante exposición a un animal temido). En estas imágenes, al inicio hay un incremento en la corteza lateral, en la ínsula anterior y en el cerebelo. Durante la habituación al estímulo fóbico, la magnitud de la respuesta hemodinámica al estímulo fóbico disminuye en la ínsula anterior y en el cerebelo medial, pero se incrementa en la corteza orbital posterior izquierda³.

Fobia social:

La exposición a un estímulo no condicionado (olor desagradable) unido a un estímulo condicionado (cara humana), mostraba que **la actividad hemodinámica decrecía** en la amígdala e hipocampo de pacientes control, pero **se incrementaba en gran manera en pacientes con fobia social**. Estos resultados reflejan que el **hipocampo y la amígdala**, y sus proyecciones, **tienen un papel importante en la patogénesis de las fobias**³.

En la fobia social se han realizado más estudios con algún hallazgo significativo, pero con una metodología muy distinta que impide extraer conclusiones.

Mediante SPECT, destaca una densidad muy inferior de puntos de recaptación de dopamina en el cuerpo estriado, asociado por lo tanto, a una desregulación del sistema dopaminérgico.



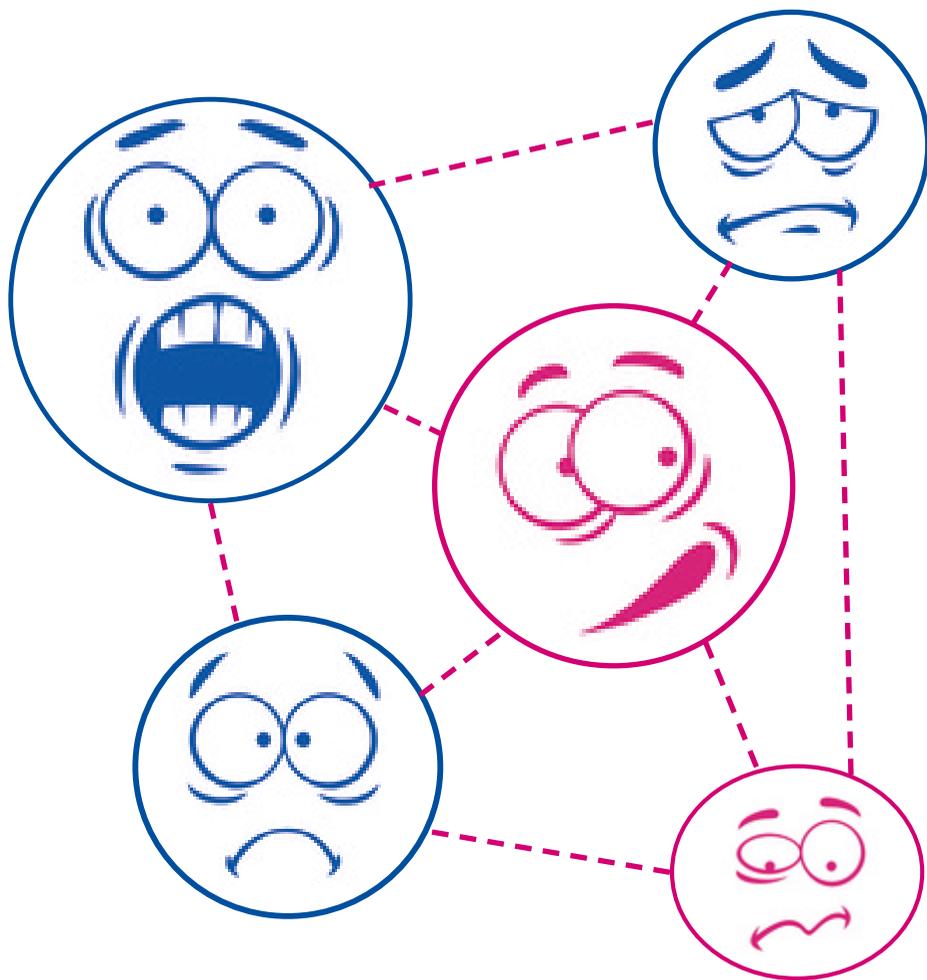
Teorías psicológicas

Teoría cognitivo-conductual

- Los primeros investigadores conceptualizaron la etiología de las fobias según el condicionamiento clásico partiendo del famoso estudio "Little Albert" de Watson y Rayner⁴ en 1920. **A un niño de once meses se le provocó un temor condicionado a una rata blanca**, produciendo un fuerte sonido metálico cuando el niño jugaba tranquilamente con una rata. **Desde ese momento el niño no volvió a jugar con la rata y rompía a llorar cuando la tenía cerca (le indujo una fobia animal)**. Para explicar este hallazgo, Watson propuso que ciertos estímulos, como sonidos fuertes, estímulos dolorosos o la pérdida repentina de apoyo físico, son capaces de provocar de forma innata reacciones del miedo. Según Watson, las neurosis de ansiedad, sobrevienen como resultado de estas situaciones de aprendizaje traumático, y se repiten e influyen en la conducta durante toda la vida².



- Posteriormente, a finales de los años 40, otros autores explican las **conductas de evitación como una estrategia para reducir el miedo**, por lo que se refuerza esta conducta sin extinguirse. Además sugieren que el temor inicial puede transferirse a otros estímulos por distintos mecanismos (generalización del estímulo primario, condicionamiento de orden superior y generalización secundaria)⁵.
- En 1960, Mowrer⁵ amplió el modelo clásico al proponer que este proceso está mediado por una motivación: **el deseo de reducir el miedo**.



Por medio de conductas de ensayo y error, se halla la respuesta que permite escapar del estímulo temido y posteriormente evitarlo (condicionamiento operante). Sin embargo, este modelo ha recibido varias **críticas**, entre ellas:

- ✓ el no cumplimiento de la premisa de equipotencialidad del condicionamiento clásico (todos los estímulos pueden ser temidos),
- ✓ la posibilidad en algunas personas de condicionamiento aversivo sin generar fobia,
- ✓ la rememoración de una causa traumática en sólo una minoría de personas.
- ✓ el escaso éxito de los estudios experimentales en condicionar miedos estables en humanos.

- Para salvar estas dudas, aunque actualmente discutido, Seligman⁶ propuso en 1971 la **teoría de adquisición del miedo como resultado de un aprendizaje "preparado"**; se adquiere con condicionamiento experimental, no es cognitivo, la reacción fóbica responde a una amenaza biológica para el humano, mantenida por la selección natural y no se extingue con facilidad. Seligman afirmaba que puede que estemos preparados evolutivamente para aprender ciertas cosas con más facilidad que otras, y que estos ejemplos de aprendizaje guiados biológicamente, tienen mucha intensidad y son duraderos.

Desde esta perspectiva, **las fobias reflejan nuestra preparación evolutiva para aprender del peligro** y para retener la información con mucha intensidad.

- Otros autores, en la década de los 90, han descrito otras vías alternativas asociativas o no asociativas para tratar de explicar con más amplitud la adquisición de miedos fóbicos que no fueran exclusivamente las del condicionamiento directo.

Teoría psicoanalítica

Para la teoría psicoanalítica, al igual que para las teorías del condicionamiento, la ansiedad es el resultado de experiencias de aprendizaje traumático.

Las fobias y terrores nocturnos de la infancia, contienen en potencia las fobias del neurótico adulto. Freud emplea el término "histeria de angustia" para describir una neurosis con la fobia como síntoma principal.

Factores psicodinámicos en las fobias⁷

- Los principales mecanismos de defensa consisten en: Desplazamiento, Proyección y Evitación.
- Factores estresantes ambientales, incluidos humillación y críticas por parte de un hermano mayor, peleas entre progenitores o pérdida o separación de estos, interacción con una diátesis genético-constitucional.
- Se externaliza un patrón característico de relaciones de objeto interno en situaciones sociales en los casos de fobia social.
- Anticipación de la humillación, críticas y ridículo proyectados sobre los individuos del entorno.
- Los principales estados de afecto son la vergüenza y el embarazo.
- Los familiares pueden potenciar la conducta fóbica y actuar como obstáculos a cualquier plan terapéutico.
- La autoexposición a la situación temida, es un principio básico de todo tratamiento.

Tabla 1 Adaptado de Kaplan & Sadock⁶. Trastornos de ansiedad.
En Sinopsis de Psiquiatría. 10ª Edición. 2010



2 Circuito cerebral del **miedo**

Condicionamiento del miedo

Martin Seligman, psicólogo experimental que estuvo estudiando el miedo condicionado en los animales, señaló algunas diferencias entre la ansiedad del hombre y el condicionamiento en el laboratorio.

El miedo condicionado del laboratorio se podía extinguir más fácilmente que una fobia en un ser humano. El condicionamiento de evitación se extingue rápidamente si se fuerza al animal a que no produzca la respuesta de evitación, y no se presentan soluciones alternativas para la huida o evitación. Sin embargo, **una fobia en un ser humano no sólo no se extingue si se fuerza a que no se produzca** la conducta de evitación, **sino que incluso empeora**⁸.

Mientras los experimentos de laboratorio usan estímulos arbitrarios y sin significado, como luces destellantes o sonidos, las fobias tienden a estar relacionadas con objetos o situaciones que tienen mucho significado, como insectos, serpientes o las alturas.

Según Seligman, puede que estemos preparados evolutivamente para aprender ciertas cosas con más facilidad que otras, y que estos ejemplos de aprendizaje, guiados biológicamente, tienen mucha intensidad y son duraderos. Las fobias reflejan nuestra preparación evolutiva para aprender del peligro y para retener la información con mucha intensidad⁵.

Por tanto **la evolución ha equipado al hombre moderno con una propensión a asociar el miedo a situaciones que amenazaron la supervivencia de nuestros antepasados.**

Las personas extremadamente preparadas para adquirir miedo a peligros específicos, **son vulnerables a las fobias.**

Circuito cerebral del miedo

Su eje es el núcleo central de la amígdala, que coordina las vías de respuesta al miedo comunicando con el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo, el tronco cerebral y las áreas de procesamiento cortical.

- La amígdala interviene en las respuestas emocionales agudas, incluyendo el miedo y la ansiedad.
- El hipotálamo ejerce cambios fisiológicos conectados con emociones, como la liberación de hormonas del estrés y algunos cambios en la frecuencia cardíaca.
- El córtex prefrontal participa en el pensamiento y la memoria, y puede contribuir decisivamente en la predicción de las consecuencias de recompensas o castigos⁹.

En el circuito del miedo, están implicadas diversas estructuras **cerebrales**³:

- Amígdala.
- Otras estructuras mesotemporal-corticales como corteza sensorial y tálamo.
- Corteza orbital y medial prefrontal.
- Ínsula anterior.
- Hipotálamo
- Estructuras del tronco cerebral



Las principales estructuras anatómicas implicadas en la aparición del miedo, forman el sistema límbico, tal y como se muestra en la *figura 1*.

Principales estructuras anatómicas implicadas en las emociones (miedo)⁶

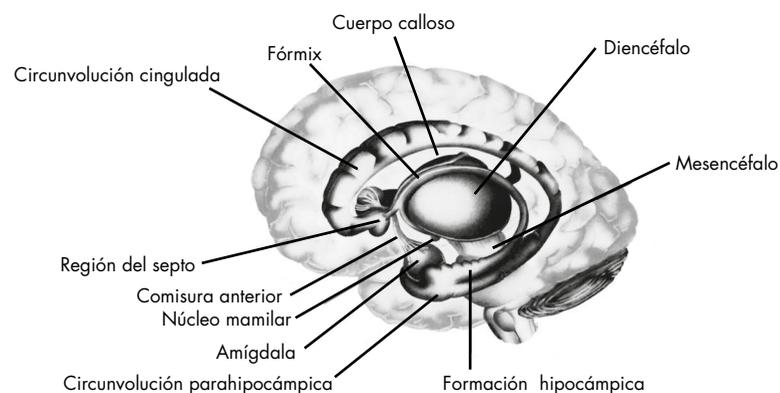


Figura 1: Dibujo esquemático de las principales estructuras anatómicas del sistema límbico.

Nota: las circunvoluciones cingulada y parahipocámpica forman el lóbulo límbico, un borde de tejido localizado a lo largo de la zona de unión del diencéfalo y los hemisferios cerebrales. (Adaptado de Handelman WJ.) Sinopsis Kaplan 10ª Edición (2010)⁶

Las células nerviosas del tálamo (núcleo paraventricular posterior), se comunican con la parte lateral de la amígdala central (lugar donde se guardan los recuerdos del miedo).

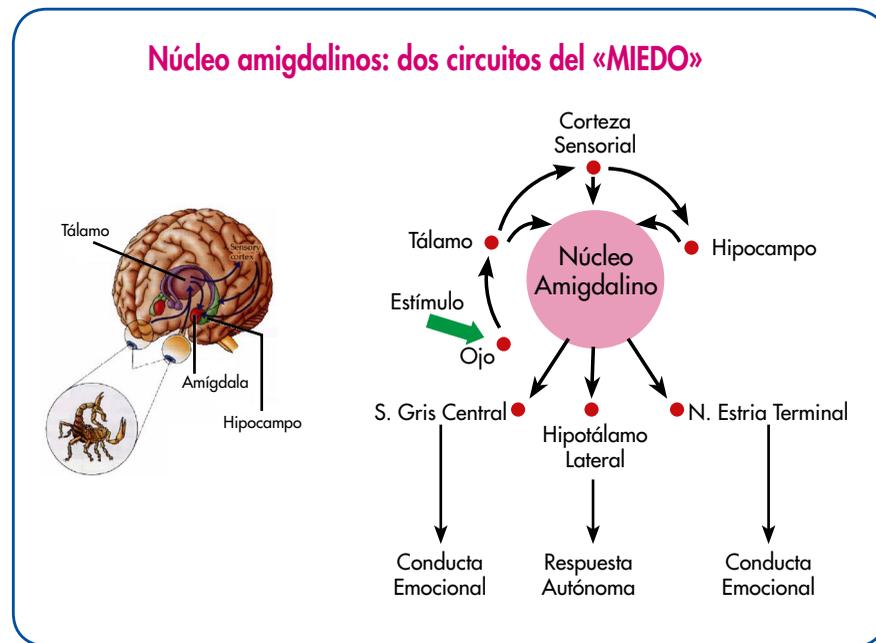
En resumen, **ante una situación que percibimos como peligrosa**, en aquellas personas que presentan ataques de pánico (en las que existe una mayor sensibilidad de dicho circuito), **se activan las partes descritas del sistema límbico**, segregando corticosteroides y noradrenalina, preparando al organismo para luchar contra ese ataque, y **produciendo en definitiva todos los síntomas del pánico: taquicardia, temblor, sudoración, dolor precordial, mareo, etc.**¹⁰



Las respuestas emocionales implican:

- Componentes comportamentales (sustancia gris periacueductal o central).
- Autonómicos (hipotálamo lateral).
- Hormonales (núcleo estriado terminal).

Estos componentes están controlados por sistemas neurales independientes, tal y como se ve en la *Figura 2*:



La integración de los componentes del miedo, está controlada por la amígdala.

El complejo amigdalino se localiza en los lóbulos temporales. Está compuesta por varios grupos de núcleos: medial, lateral y central. De ellos el implicado en el circuito del miedo es el núcleo central.

Núcleo central: envía proyecciones a regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo. La activación del núcleo central de la amígdala, provoca diversas respuestas emocionales¹⁰:

- comportamentales,
- neurovegetativas,
- hormonales.

La amígdala se conecta con el hipotálamo (libera corticoesteroides), sustancia gris central (control de las respuestas de defensa) y locus cerúleo (liberación de noradrenalina), generando una reacción en cadena que prepara al organismo de forma automática: aumenta el flujo de sangre en los músculos, el corazón bombea más rápido y se disparan los flujos de adrenalina¹¹.

Este núcleo central de la amígdala es la región más importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos aversivos. **Unos cuantos estímulos provocan automáticamente reacciones de miedo en sujetos fóbicos (arañas, serpientes, alturas, etc).** Al enviar la amígdala central estas señales al hipotálamo, sustancia gris periacueductal, locus ceruleus, etc, se activa la respuesta de miedo¹¹.



En la *figura 3* se exponen algunas de las principales regiones cerebrales que reciben aferencias del núcleo central de la amígdala, y las respuestas emocionales controladas por estas regiones.

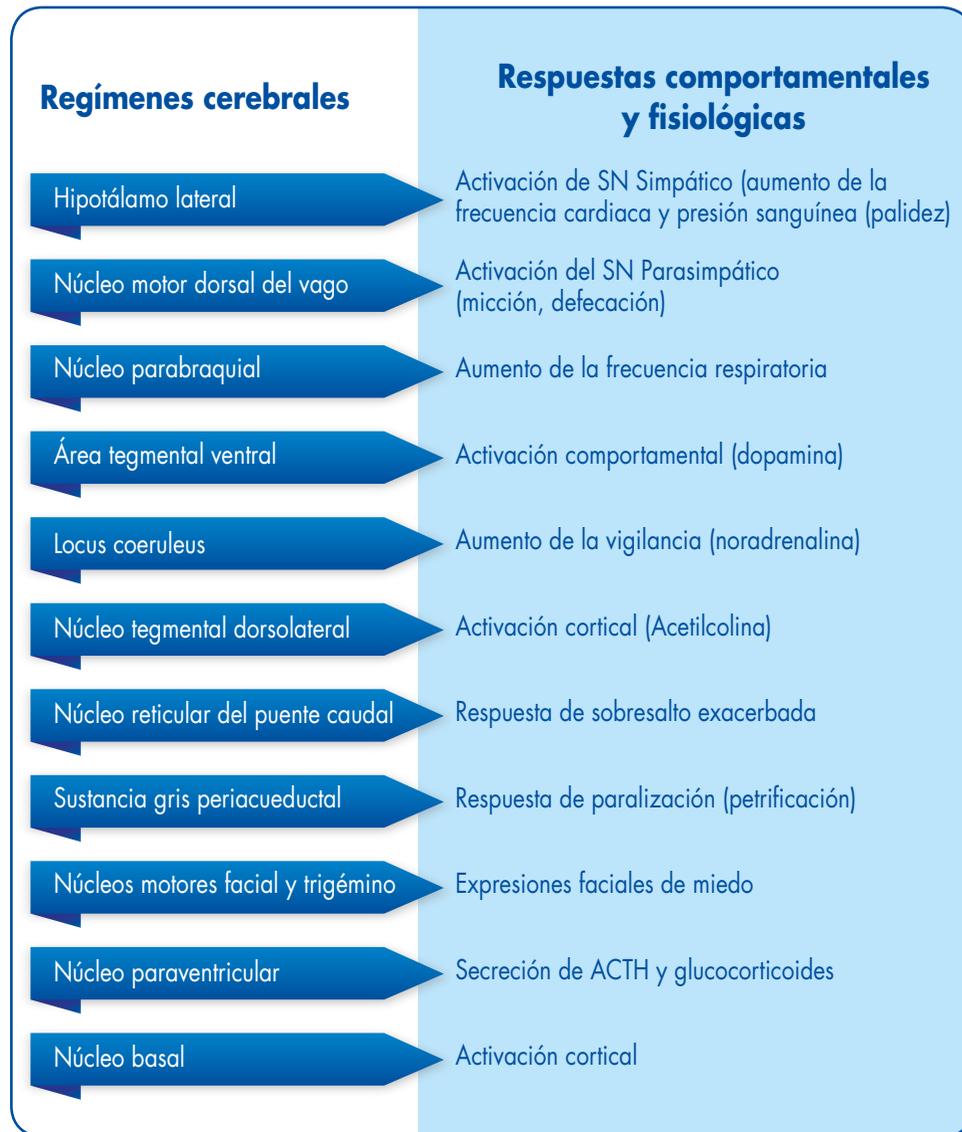


Figura 3: Adaptado de: Neil R. Carlson⁸. Capítulo 11: Emoción. Fisiología de la conducta. 8ª edición. Ed: Pearson. Addison Wesley, 2006

Circuitos de aparición y extinción del miedo

En la figura siguiente (*Figura 4*) se visualiza cómo esta plasticidad se modula por conexiones recíprocas entre amígdala basal (BA), e hipocampo ventral (vHC), y también entre amígdala basal y corteza prelímbica (PL).

Por otro lado, el núcleo central de la amígdala proyecta hacia núcleos hipotalámicos y del tronco cerebral para activar comportamiento de miedo.

La extinción del miedo es mediada por diferentes circuitos en las mismas estructuras. Proyecciones que van desde la amígdala basal hacia corteza infralímbica (IL) y hacia las células intercaladas (ITC cells) de la amígdala, tienen un papel en la amortiguación del miedo.

La salida del núcleo lateral de amígdala (LA) hacia el hipotálamo (HYP) y sustancia gris periacueductal (PAG), es crucial en la extinción del miedo¹¹.

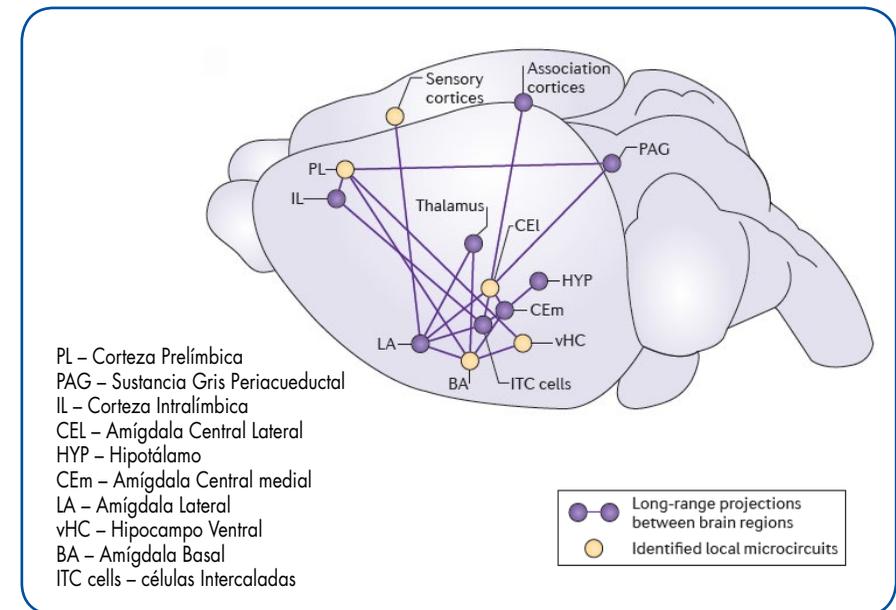


Figura 4: Adaptado de: Neuronal circuits for fear and anxiety¹¹. Philip Tovote, Jonathan Paul Fadok and Andreas Lüthi. Nature reviews. Neuroscience. Volume 16. June 2015

Bibliografías

1. Vallejo Ruiloba JL. Tratado de Psiquiatría. Volumen II. 2ª Edición. Ars Médica. 2010.
2. Palomo T, Jimenez Arriero M A . Capítulo: Trastornos de ansiedad.. Manual de Psiquiatría. Ene Editores. Madrid. 2009.
3. Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviours. Acta Psychiatr Scand 2003; 108 (suppl. 417): 38-50.
4. Watson, John B. & Rayner, Rosalie (1920). "Conditioned emotional reactions". Journal of Experimental Psychology, 3(1): pp. 1-14.
5. Joseph leDoux: El cerebro emocional. Capítulo 6: emoción. Ariel. Planeta. Barcelona 1999n
6. Seligman, M. E. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2(3), 307-320.
7. Kaplan & Sadock. Capítulo: Trastornos de ansiedad. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª Edición. Lippincot. Williams & Wilkins. 2010.
8. Coplan JD, Lydiard R.b. Brain circuits in panic disorder . Biol Psychiatry 1998;44: 1264-1276.
9. R. Bruce Lydiard. Romper el "circuito del miedo" en el trastorno de pánico resistente . Psiq Biol 2004;11(2):73-8.
10. Carlson Neil R. Capítulo 11: Emoción. Fisiología de la conducta. 8ª edición. Ed: Pearson. Addison Wesley. 2006.
11. Philip Tovote, Jonathan Paul Fadok and Andreas Lüthi. Neuronal circuits for fear and anxiety. Nature reviews. Neuroscience volume 16 . June 2015.

APALLOZ comprimidos bucodispersables EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Apaloz 10 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 2,970 mg de aspartamo (E951). Apaloz 15 mg comprimidos bucodispersables: Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 4,455 mg de aspartamo (E951). **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos bucodispersables. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y prevención de nuevos episodios maníacos en adultos. Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más. **Posología y forma de administración.** Posología. **Adultos. Esquizofrenia:** dosis recomendada de inicio 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día. **Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:** dosis de inicio recomendada: 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg. **Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I :** para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico. Población pediátrica. **Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más/ Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:** la dosis recomendada es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deben ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg. Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. **Irritabilidad asociada con el trastorno autista :** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años. **Tics asociados con el trastorno de Tourette:** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. Insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. Insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de dosis. Pacientes de edad avanzada. La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. Fumadores. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores. Ajuste de la dosis debido a interacciones. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada. Forma de administración. Los comprimidos de aripiprazol se administran por vía oral. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo. **Tendencias suicidas.** Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad). **Alteraciones cardiovasculares.** Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas. Prolongación del intervalo QT. En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT. **Discinesia tardía.** En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. **Otros síntomas extrapiramidales.** En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica. **Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM).** En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rhabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rhabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos. **Convulsiones.** Se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones. Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. **Aumento de mortalidad.** En tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular o infecciosa. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo casos con desenlace fatal. En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. **Hiperglucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa. **Hipersensibilidad.** Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos. **Aumento de peso.** El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis. **Disfagia.** Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. **Adicción al juego.** Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente. **Fenilcetonúricos.** Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH.** A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medi-

camentos son co-administrados. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Debido al antagonismo del receptor α_1 adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como la sedación. Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrofisiológicos. **Interacción de otros medicamentos con aripiprazol.** Famotidina, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. **Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6.** En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C_{max} no varió. El AUC y la C_{max} de dehidroaripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. **Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4.** ketoconazol aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C_{max} de dehidroaripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante. **Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4.** Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, la C_{max} y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente. Del mismo modo, la C_{max} y el AUC para dehidroaripiprazol después de la coadministración de carbamazepina fueron 69 % y 71 % más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (rifampicina, rifabutin, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada. **Valproato y litio.** No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio. **Síndrome serotoninérgico.** Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol y tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol. **Interacción de aripiprazol con otros medicamentos.** En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (dextrometorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidroaripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. **Lactancia.** Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga. **Reacciones adversas.** La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** *Frecuencia no conocida:* Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** *Frecuencia no conocida:* Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria). **Trastornos endocrinos.** *Poco frecuentes:* Hiperprolactinemia. *Frecuencia no conocida:* Coma diabético hiperosmolar, Cetocacidosis diabética, Hiperglucemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** *Frecuentes:* Diabetes mellitus. *Poco frecuentes:* Hiperglucemia. *Frecuencia no conocida:* Hiponatremia, Anorexia, Peso disminuido, Ganancia de peso. **Trastornos psiquiátricos.** *Frecuentes:* Insomnio, Ansiedad, Inquietud. *Poco frecuentes:* Depresión, Hipersexualidad. *Frecuencia no conocida:* Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado, Juego patológico, Agresividad, Agitación, Nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso.** *Frecuentes:* Trastorno extrapiramidal, Temblor, Cefalea, Sedación, Somnolencia, Mareo, Acetasia. *Poco frecuentes:* Discinesia tardía, Distonía. *Frecuencia no conocida:* Síndrome neuroleptico maligno (SNM), Convulsión del gran mal. Síndrome serotoninérgico, Trastornos del habla. **Trastornos oculares.** *Frecuentes:* Visión borrosa. *Poco frecuentes:* Diplopía. **Trastornos cardíacos.** *Poco frecuentes:* Taquicardia. *Frecuencia no conocida:* Muerte súbita inexplicable, Torsades de pointes, Prolongación del intervalo QT, Arritmia ventricular, Parada cardiaca, Bradicardia. **Trastornos vasculares.** *Poco frecuentes:* Hipotensión ortostática. *Frecuencia no conocida:* Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), Hipertensión, Síncopa. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** *Poco frecuentes:* Hipo. *Frecuencia no conocida:* Neumonía por aspiración, Laringoespasma, Espasmo orofaríngeo. **Trastornos gastrointestinales.** *Frecuentes:* Estreñimiento, Dispepsia, Náuseas, Hipersecreción salival, Vómitos. *Frecuencia no conocida:* Pancreatitis, Disfagia, Diarrea, Molestia abdominal, Molestias en el estómago. **Trastornos hepato biliares.** *Frecuencia no conocida:* Insuficiencia hepática, Hepatitis, Ictericia, Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), Aumento de la fosfatasa alcalina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** *Frecuencia no conocida:* Erupción, Reacción de fotosensibilidad, Alopecia, Hiperhidrosis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** *Frecuencia no conocida:* Rabdomiolisis, Mialgia, Rigidez. **Trastornos renales y urinarios.** *Frecuencia no conocida:* Incontinencia urinaria, Retención urinaria. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** *Frecuencia no conocida:* Síndrome de supresión de fármacos en neonatos. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** *Frecuencia no conocida:* Priapismo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** *Frecuentes:* Fatiga. *Frecuencia no conocida:* Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, piroxia), Dolor torácico, Edema periférico. **Exploraciones complementarias.** *Frecuencia no conocida:* Glucosa elevada en sangre, Hemoglobina glicosilada aumentada, Fluctuación de la glucosa en sangre, Creatinfosfoquinasa en sangre elevada. **Población pediátrica. Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más.** Las siguientes reacciones se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol: somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes, y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes. En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres y en hombres fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. **Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.** La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: *muy frecuentes:* somnolencia, trastorno extrapiramidal, acetasia y fatiga; *frecuentes:* dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia. Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta: trastorno extrapiramidal y acetasia. Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg respectivamente. En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizo-

frenia. En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres y en hombres fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** Signos y síntomas. Se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con aripiprazol, en pacientes adultos con dosis de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales. **Manejo de una sobredosis.** El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. **Carbón activado** (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41 % y el AUC de aripiprazol en el 51 %. **Hemodíalisis.** es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Maltosa, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Crospovidona, Aspartamo, Etil vainillina, Óxido de hierro rojo (E172) (para Aripiprazol 10 mg), Óxido de hierro amarillo (E172) (para Aripiprazol 15 mg), Estearato de magnesio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos bucodispersables se acondicionan en blísters de Poliamida/Al/PVC-Al. Tamaños de envase: Los comprimidos se acondicionan en blísters de Poliamida/Al/PVC-Al. **Tamaños de envase:** Se presenta en envases de 14 y 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.- Mateo Inurria, 30 - 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. Visto de inspección en mayores de 75 años. Aportación reducida: CÍCERO. **PRESENTACIONES Y PVP:** Apaloz 10 mg: envase de 28 comprimidos bucodispersables (PVP IVA: 56,36 €). Apaloz 15 mg: envase de 28 comprimidos bucodispersables (PVP IVA: 84,53 €). Noviembre 2016 (V1).

APALAZ comprimidos EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Apaloz 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 46,9 mg de lactosa monohidrato. **Apaloz 10 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 93,8 mg de lactosa monohidrato. **Apaloz 15 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 140,7 mg de lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y prevención de nuevos episodios maníacos en adultos. Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más. **Posología y forma de administración.** Posología. **Adultos. Esquizofrenia:** dosis recomendada de inicio 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día. **Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:** dosis de inicio recomendada: 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg. **Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I:** para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico. Población pediátrica. **Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más/ Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:** la dosis recomendada es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deben ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg. Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. **Irritabilidad asociada con el trastorno autista:** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años. **Tics asociados con el trastorno de Tourette:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. Insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. Insuficiencia renal. No es necesario un ajuste de dosis. Pacientes de edad avanzada. La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. Fumadores. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores. Ajuste de la dosis debido a interacciones. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada. Forma de administración. Los comprimidos de aripiprazol se administran por vía oral. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo. **Tendencias suicidas.** Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad). **Alteraciones cardiovasculares.** Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas. **Prolongación del intervalo QT.** Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT. **Discinesia tardía.** En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. **Otros síntomas extrapiramidales.** En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acetasia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica. **Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM).** En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardiaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis), e insuflen-

cia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rhabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos. Convulsiones. Se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones. **Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. Aumento de mortalidad.** En tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular o infecciosa. **Reacciones adversas cerebrovasculares.** En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo casos con desenlace fatal. En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. **Hiper glucemia y diabetes mellitus.** Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoadicidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa. **Hipersensibilidad.** Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos. **Aumento de peso.** El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis. **Disfagia.** Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Adicción al juego. Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente. **Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH.** A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son co-administrados. **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como la sedación. Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos. **Interacción de otros medicamentos con aripiprazol.** Famotidina, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. **Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6.** Un potente inhibidor de CYP2D6, quinidina, aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C max no varió. El AUC y la C max de dehidroaripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. **Ketocoazol y otros inhibidores de CYP3A4.** ketoconazol aumentó el AUC y la C max de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C max de dehidroaripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante. **Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4.** Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, la Cmax y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada. **Valproato y litio.** No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio. **Síndrome serotonérgico.** Se han notificado casos de síndrome serotonérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol y tratamiento concomitante con otros medicamentos serotonérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol. **Interacción de aripiprazol con otros medicamentos.** En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (dextrometorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidroaripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. **Lactancia.** Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga. **Reacciones adversas.** La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** *Frecuencia no conocida:* Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** *Frecuencia no conocida:* Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria). **Trastornos endocrinos.** *Poco frecuentes:* Hiperprolactinemia. *Frecuencia no conocida:* Coma diabético hiperosmolar, Cetoadicidosis diabética, Hiperglucemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** *Frecuentes:* Diabetes mellitus. *Poco frecuentes:* Hiperglucemia. *Frecuencia no conocida:* Hiponatremia, Anorexia, Peso disminuido, Ganancia de peso. **Trastornos psiquiátricos.** *Frecuentes:* Insomnio, Ansiedad, Inquietud. *Poco frecuentes:* Depresión, Hipersexualidad. *Frecuencia no conocida:* Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado, Juego patológico, Agresividad, Agitación, Nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso.** *Frecuentes:* Trastorno extrapiramidal, Temblor, Cefalea, Sedación, Somnolencia, Mareo, Acatisia. *Poco frecuentes:* Discinesia tardía, Distoria. **Frecuencia no conocida:** Síndrome neuroléptico maligno, (SNM), Convulsión del gran mal, Síndrome serotoninérgico, Trastornos del habla. **Trastornos oculares.** *Frecuentes:* Visión borrosa. *Poco frecuentes:* Diplopía. **Trastornos cardíacos.** *Poco frecuentes:* Taquicardia. *Frecuencia no conocida:* Muerte súbita inexplicable, Torsades de pointes, Prolongación del intervalo QT, Arritmia ventricular, Parada cardíaca, Bradicardia. **Trastornos vasculares.** *Poco frecuentes:* Hipotensión ortostática. *Frecuencia no conocida:* Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), Hipertensión, Síncope. **Trastornos respiratorios,**

torácicos y mediastínicos. *Poco frecuentes:* Hipo. *Frecuencia no conocida:* Neumonía por aspiración, Laringoespasmio, Espasmo orofaríngeo. **Trastornos gastrointestinales.** *Frecuentes:* Estreñimiento, Dispepsia, Náuseas, Hipersecreción salival, Vómitos. *Frecuencia no conocida:* Pancreatitis, Disfagia, Diarrea, Molestia abdominal, Molestias en el estómago. **Trastornos hepato biliares.** *Frecuencia no conocida:* Insuficiencia hepática, Hepatitis, Ictericia, Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), Aumento de la fosfatasa alcalina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** *Frecuencia no conocida:* Erupción, Reacción de fotosensibilidad, Alopecia, Hiperhidrosis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** *Frecuencia no conocida:* Rhabdomiolisis, Mialgia, Rigidez. **Trastornos renales y urinarios.** *Frecuencia no conocida:* Incontinencia urinaria, Retención urinaria. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.** *Frecuencia no conocida:* Síndrome de supresión de fármacos en neonatos. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** *Frecuencia no conocida:* Pripasmio. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** *Frecuentes:* Fatiga. *Frecuencia no conocida:* Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, piroxia), Dolor torácico, Edema periférico. **Exploraciones complementarias.** *Frecuencia no conocida:* Glucosa elevada en sangre, Hemoglobina glicosilada aumentada, Fluctuación de la glucosa en sangre, Creatinfosfoquinasa en sangre elevada. **Población pediátrica. Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más.** Las siguientes reacciones se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol: somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes, y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes. En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres y en hombres fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. **Episodios maniacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más.** La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: *muy frecuentes:* somnolencia, trastorno extrapiramidal, acatisia y fatiga; *frecuentes:* dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia. Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal y acatisia. Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg respectivamente. En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizofrenia. En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres y en hombres fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** Signos y síntomas. Se ha identificado sobredosis aguda en adultos con dosis de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas fueron: letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con solo aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales. Manejo de una sobredosis. Terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. **Carbón activado** (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C max en 41 % y el AUC de aripiprazol en el 51 %. **Hemodiálisis.** es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidratada, Almidón pregelatinizado de maíz, Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Estearato de magnesio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos se acondicionan en blísters de Poliamida/Al/PVC-Al. Tamaños de envase: Apaloz 5 mg: 28 comprimidos. Apaloz 10 y 15 mg: 14 y 28 comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. - Mateo Inurria, 30 - 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACION:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. Visado de inspección en mayores de 75 años. Aportación reducida: CICERO. **PRESENTACIONES Y PVP:** Apaloz 5 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 28,18 €), Apaloz 10 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 56,36 €), Apaloz 15 mg: envase de 28 comprimidos (PVP IVA: 84,53 €). Noviembre 2016 (V1).

HEIPRAM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. HEIPRAM 10, 15, 20 mg: Cada comprimido contiene 10, 15, 20 mg respectivamente de escitalopram. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. 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. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. **Posología y forma de administración.** HEIPRAM 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. **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. Se recomienda que el tratamiento se mantenga durante 12 semanas para consolidar la respuesta. **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. **Trastorno obsesivo-compulsivo.** La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día. Pacientes ancianos (> 65 años). La mitad de la dosis recomendada en adultos. **Población pediátrica y adolescentes (< 18 años).** HEIPRAM no debe utilizarse en la población pediátrica y adolescentes menores de 18 años. **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 ($Cl_{cr} < 30$ ml/min.). **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. **Metabolizadores lentos de 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. **Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento.** Debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento. La dosis debe reducirse paulatinamente durante un periodo de una a dos semanas, con objeto de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a escitalopram o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc. Tratamiento concomitante con IMAO-A reversibles (moclobemida) o el IMAO no selectivo reversible, linezolid, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Escitalopram está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o pacientes con síndrome congénito del segmento QT largo. Está contraindicado el uso de escitalopram junto con otros medicamentos que

alargan el intervalo QT **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Población pediátrica y adolescentes menores de 18 años. HEIPRAM no deberá utilizarse en el tratamiento de la población pediátrica y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas y la hostilidad fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. **Ansiedad paradójica.** Algunos pacientes con trastorno de ansiedad pueden presentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en 2 semanas, durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansio-génico paradójico. **Convulsiones.** El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones. Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente. **Manía.** Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRS se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maniaca. **Diabetes.** En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales. **Suicidio/ Pensamientos suicidas.** 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. Los pacientes y sus cuidadores deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta, y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. **Acatisia/inquietud psicomotora.** El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial. **Hiponatremia.** Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia probablemente debida 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.** Se han descrito alteraciones hemorrágicas cutáneas, como equimosis y púrpura. Se recomienda precaución en pacientes tratados con ISRS, especialmente en aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, con medicamentos que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias. **Terapia electroconvulsiva (TEC).** La experiencia clínica es limitada, por lo que se recomienda precaución. **Síndrome serotoninérgico.** Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano. 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 ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. **Síntomas de retirada observados durante la suspensión del tratamiento.** Cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si se realiza de forma brusca. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). **Enfermedad coronaria.** Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria. **Prolongación de intervalo QT.** Heipram puede causar prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT así como de arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes con hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, infarto de miocardio reciente o con insuficiencia cardíaca descompensada. La hipopotasemia y la hipomagnesemia incrementan el riesgo de sufrir arritmias malignas, por lo que deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram. Se debe realizar una revisión de ECG antes de iniciar el tratamiento, en los pacientes, que reciban tratamiento con escitalopram con enfermedad cardíaca estable. Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia, deberá suspenderse el medicamento y realizar un ECG. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacodinámicas. Combinaciones contraindicadas: IMAOs no selectivos irreversibles.** Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la retirada del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible. **IMAOs selectivos y reversibles (moclobemida).** Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un IMAO-A está contraindicada. **IMAO no selectivo reversible (Linezolid).** El antibiótico linezolid no debería administrarse a pacientes tratados con escitalopram. **IMAO-B selectivo irreversible (selegilina).** En combinación con selegilina, se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. **Combinaciones que requieren precauciones de uso: Medicamentos serotoninérgicos.** La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej. tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico. **Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.** Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente con antidepresivos tricíclicos, ISRS, neuroleptípicos, mefloquina, bupropión y tramadol). **Litio, triptófano.** Se ha informado de casos de potenciación de efectos, por lo que la administración concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución. **Hierba de San Juan.** La administración concomitante de ISRS con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. **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. **Alcohol.** No se esperan interacciones 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. Se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 como 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 como flecainida, propafenona, y metoprolol, desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación. 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. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. HEIPRAM no debería usarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio. Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 10.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos. Datos en animales han demostrado que citalopram puede afectar a la calidad del esperma. Los

casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana. **Lactancia.** Escitalopram puede ser excretado por la leche humana. En consecuencia, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de que su capacidad de conducir o utilizar maquinaria se vea afectada. **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. Las reacciones adversas se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy rara ($\leq 1/10.000$) o frecuencia no conocida. **Exploraciones complementarias: Frecuente:** Aumento de peso. **Poco Frecuente:** Disminución de peso. **Desconocida:** Pruebas de función hepática alteradas. **Trastornos cardíacos. Poco Frecuente:** Taquicardia. **Raras:** Bradicardia. **Trastornos de la sangre y linfáticos. Desconocida:** Trombocitopenia. **Trastornos del sistema nervioso. Frecuente:** Insomnio, somnolencia, mareos, parestesia, temblor. **Poco Frecuente:** alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope. **Raras:** Síndrome serotoninérgico. **Desconocida:** Discinesia, Trastornos del movimiento, Convulsiones. **Trastornos oculares. Poco Frecuente:** Midriasis, alteraciones visuales. **Trastornos del oído y del laberinto. Poco Frecuente:** Tinnitus. **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Frecuente:** Sinusitis, bostezos. **Poco Frecuente:** Epistaxis. **Trastornos gastrointestinales. Muy Frecuente:** Náuseas. **Frecuente:** Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca. **Poco Frecuente:** Hemorragias gastrointestinales (incluida hemorragia rectal). **Trastornos renales y urinarios. Desconocida:** Retención urinaria. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Frecuente:** Incremento de la sudoración. **Poco Frecuente:** Urticaria, alopecia, rash, prurito. **Desconocida:** Equimosis, angioedema. **Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conjuntivo. Frecuente:** Artralgia, mialgia. **Trastornos endocrinos. Desconocida:** Secreción inadecuada de ADH. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Frecuente:** Disminución del apetito, incremento del apetito. **Desconocida:** Hiponatremia. **Trastornos vasculares. Desconocida:** Hipotensión ortostática. **Trastornos generales y en el lugar de administración. Frecuente:** Fatiga, pirexia. **Poco Frecuente:** Edema. **Trastornos del sistema inmunario. Rara:** Reacciones anafilácticas. **Trastornos hepatobiliares. Desconocida:** Hepatitis. **Trastornos del sistema reproductor y de la mama. Frecuente:** Hombres: trastornos de la eyaculación, impotencia. **Poco Frecuente:** Mujeres: metrorragia, menorragia. **Desconocida:** Galactoreo. **Hombres:** priapismo. **Trastornos psiquiátricos. Frecuente:** Ansiedad, inquietud, sueños anormales. **Hombres y mujeres:** disminución de la libido, Mujeres: Anorgasmo. **Poco Frecuente:** Bruxismo, agitación, nerviosismo crisis de angustia, estado de confusión. **Rara:** Agresión, despersonalización, alucinaciones. **Desconocida:** Manía, ideas suicidas, conducta suicida. **Fracturas óseas:** Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido. **Síntomas de retirada durante la suspensión del tratamiento.** Parestesias y sensaciones de shock eléctrico, alteraciones del sueño, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. **Sobredosis.** En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma, náuseas/vómitos, hipotensión, taquicardia, prolongación del QT, arritmias, hipopotasemia e hiponatremia. No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, (por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis. Administración.** Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva/bradiarritmias, aquellos que estén tomando medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, o en los que presenten alteraciones del metabolismo, (por ejemplo pacientes con insuficiencia hepática). **Toxicidad.** Los datos clínicos en sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han observado síntomas o han sido leves. Raramente se han observado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave. **Síntomas.** En los casos de sobredosis registrados con escitalopram, los síntomas observados incluyen principalmente los relacionados con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia). **Tratamiento.** No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo: Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal anhidra, talco, estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol 6000. **Incompatibilidades.** No se han descrito. Período de validez. 24 meses. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase.** PVC/PE/PVdC/PE/PVC + Alu, incluido en un estuche; 28, 56 comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.-C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP.** HEIPRAM 10 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 8,77 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 17,55 €). HEIPRAM 15 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 13,16 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 26,30 €). HEIPRAM 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 17,55 €), 56 comprimidos (PVP IVA: 35,08 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Agosto 2013 (01a).

ROCOZ comprimidos recubiertos con película EFG . COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. RocoZ 25 mg contiene 25 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipiente(s) con efecto conocido: 40,7 mg de lactosa monohidrato, por comprimido. RocoZ 100 mg contiene 100 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipiente(s) con efecto conocido: 162,8 mg de lactosa monohidrato, por comprimido. RocoZ 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipiente(s) con efecto conocido: 325,6 mg de lactosa monohidrato, por comprimido. RocoZ 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipiente(s) con efecto conocido: 488,4 mg de lactosa monohidrato, por comprimido. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Los comprimidos recubiertos con película de RocoZ 25 mg, son de color blanco, redondos, biconvexos, de 6 mm de diámetro. Los comprimidos recubiertos con película de RocoZ 100 mg, son de color blanco, redondos, biconvexos, de 11 mm de diámetro. Los comprimidos recubiertos con película de RocoZ 200 mg, son de color blanco, oblongos, de 17 x 7,5 mm. Los comprimidos recubiertos con película de RocoZ 300 mg, son de color blanco, oblongos, de 21,5 x 7,5 mm. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** RocoZ comprimidos recubiertos con película, está indicado para: el tratamiento de la esquizofrenia, el tratamiento del trastorno bipolar. Para el tratamiento de los episodios maniacos de moderados a graves en el trastorno bipolar. Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. Para la prevención de la recurrencia de episodios maniacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina. **Posología y forma de administración.** Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. RocoZ comprimidos recubiertos con película se puede administrar con o sin alimentos. **Adultos: Para el tratamiento de la esquizofrenia.** Para el tratamiento de la esquizofrenia, RocoZ comprimidos recubiertos con película se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). A partir del cuarto día, la dosis se ajustará a la dosis efectiva habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día. **Para el tratamiento de los episodios maniacos de moderados a graves en el trastorno bipolar.** Para el tratamiento de los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar, RocoZ comprimidos recubiertos con película se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 se deben realizar mediante incrementos no superiores a 200 mg/día. La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva habitual está en el rango de 400 a 800 mg/día. **Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.** RocoZ comprimidos recubiertos con película se debe administrar una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg. **Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar.** Para la prevención de la recurrencia de los episodios maniacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja. **Pacientes de edad avanzada:** Como con otros antipsicóticos, RocoZ comprimidos recubiertos con película se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar. **Población pediátrica.** RocoZ comprimidos recubiertos con película no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad. **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática:** Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, RocoZ comprimidos recubiertos con película se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Dado que RocoZ comprimidos recubiertos con película tiene varias indicaciones, se debe considerar el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada. **Población pediátrica.** Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes. Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento. En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar. **Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico:** La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación. Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores se deben tomar cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas. Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben controlar cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento

del riesgo de comportamiento suicida con los antidepressivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años. El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas. En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). **Riesgo metabólico.** Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada. **Síntomas extrapiramidales:** En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial. **Discinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento. **Somnolencia y mareo:** El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento. **Hipotensión ortostática:** El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación. Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. **Convulsiones:** En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones. **Síndrome neuroleptico maligno:** El síndrome neuroleptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfofosina. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado. **Neutropenia grave y agranulocitosis:** En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos <0,5 X 10⁹/L). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de postcomercialización algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) en la sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos <1,0 X 10⁹/L. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen 1,5 X 10⁹/L). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada. Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con RocoZ comprimidos recubiertos con película. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición. **Interacciones.** La utilización concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio). **Peso.** Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. **Hiperglucemia.** Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoadicidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso. **Lípidos.** Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada. **Prolongación del QT.** En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la post-comercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobre dosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolepticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipotatosemia o hipomagnesemia. **Cardiomiopatía y Miocarditis.** Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis. **Retirada.** Tras la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un periodo de al menos una a dos semanas. **Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.** Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de

pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes de edad avanzada con demencia. **Disfagia.** Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. **Estreñimiento y obstrucción intestinal.** El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia. **Tromboembolismo venoso (TEV).** Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas. **Pancreatitis.** Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares, y consumo de alcohol. **Información adicional.** Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maniacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a ésto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina. En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio). La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6). La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%. La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina. En un estudio aleatorizado de 6 semanas de litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo. La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia. No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados. Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT. Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en ensayos de inmunización para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatográfica apropiada. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. **Primer trimestre.** La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo, entre 300-1000 resultados de embarazos), incluidas las notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. **Tercer trimestre.** Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar estrechamente. **Lactancia.** En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con elevación de los niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina (³10%) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (interrupción), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales. Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1)

según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995). **RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina. Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (³1/10), frecuentes (³1/100, <1/10), poco frecuentes (³1/1.000, <1/100), raras (³1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).** *Trastornos de la sangre y del sistema linfático.* Muy frecuentes: Disminución de la hemoglobina. Frecuentes: Leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos. Poco frecuentes: Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas. Inraras: Agranulocitosis. Frecuencia no conocida: Neutropenia. *Trastornos del sistema inmunológico.* Poco frecuentes: Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel), muy raras: Reacción anafiláctica. *Trastornos endocrinos.* Frecuentes: Hiperprolactinemia, disminución de T₃ total, disminución de T₄ libre, disminución de T₃ total, aumento de TSH. Poco frecuentes: Disminución de T₃ libre, hipotiroidismo. Muy raras: Secreción inapropiada de la hormona antidiurética. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición.* Muy frecuentes: Elevación de los niveles de triglicéridos séricos, Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL), Disminución de colesterol HDL, aumento de peso. Frecuentes: Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos. Poco frecuentes: Hiponatremia, diabetes Mellitus. Raras: Síndrome metabólico. Muy raras: Exacerbación de la diabetes pre-existente. *Trastornos psiquiátricos.* Frecuentes: Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida. Raras: Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño. *Trastornos del sistema nervioso.* Muy frecuentes: Mareo, somnolencia, cefalea, síntomas extrapiramidales. Frecuentes: Disartría. Poco frecuentes: Convulsiones, síndrome de piernas inquietas, disinesia tardía, síncope. *Trastornos cardíacos.* Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones. Poco frecuentes: Prolongación del QT, Bradicardia. *Trastornos oculares.* Frecuentes: Visión borrosa. *Trastornos vasculares.* Frecuentes: Hipotensión ortostática. Raras: Tromboembolismo venoso. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.* Frecuentes: Disnea. Poco frecuentes: Rininitis. *Trastornos gastrointestinales.* Muy frecuentes: Sequedad de boca. Frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, vómitos. Poco frecuentes: Disfagia. Raras: Pancreatitis, Obstrucción intestinal/íleo. *Trastornos hepatobiliares.* Frecuentes: Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT), elevación de los niveles de gamma-GT. Poco frecuentes: Elevación de la aspartato-aminotransferasa sérica (AST). Raras: Ictericia, hepatitis. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.* Muy raras: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson. Frecuencia no conocida: Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.* Muy raras: Rabdomiólisis. *Trastornos renales y urinarios.* Poco frecuentes: Retención urinaria. *Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales.* Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama.* Poco frecuentes: Disfunción sexual. Raras: Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Muy frecuentes: Síntomas de retirada (interrupción). Frecuentes: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia. Raras: Síndrome neuroléptico maligno, hipotermia. *Exploraciones complementarias.* Raras: Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre. Con el uso de neurolepticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase. **Población pediátrica.** Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta. **Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.** Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). *Trastornos endocrinos.* Muy frecuentes: Elevaciones de prolactina. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición.* Muy frecuentes: Aumento del apetito. *Trastornos del sistema nervioso.* Muy frecuentes: Síntomas extrapiramidales. Frecuentes: Síncope. *Trastornos vasculares.* Muy frecuentes: Aumentos de la tensión arterial. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.* Frecuentes: Rininitis. *Trastornos gastrointestinales.* Muy frecuentes: Vómitos. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Frecuentes: Irritabilidad. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** Síntomas. En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. **Manejo de la sobredosis.** No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. En base a los informes publicados, los pacientes con delirium y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitorización ECG continua). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede utilizar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS. Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado. En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina. Se debe mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Fosfato cálcico dibásico dihidratado, Povidona K30, Carboximetilalmidón sódico de patata, Estearato cálcico. **Recubrimiento.** Hipromelosa, Dióxido de titanio (E171), Triacetato de glicerol. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister formado por una lámina de PVC blanco opaco y otra de aluminio. Tamaños de envase. Rocoz 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 6 comprimidos. Rocoz 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 60 comprimidos. Rocoz 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 60 comprimidos. Rocoz 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 60 comprimidos. Rocoz 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 60 comprimidos. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS ALTER S.A. Mateo Inurria, 30-28036 Madrid (España). **Condiciones de dispensación:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **Presentaciones y PVP:** Rocoz 25 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos (PVP IVA 8,10 €). Rocoz 100 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos (PVP IVA 32,41 €). Rocoz 200 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos (PVP IVA 64,82 €). Rocoz 300 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos (PVP IVA 97,22 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 913 592 000. Marzo 2016 (V01).



Apaloz
A R I P I P R A Z O L


Heipram
Escitalopram


ROCOZ
Quetiapina

Material destinado al profesional sanitario

Patrocinado por:



ALTER MÉDICA