

També en aquest número:

Secreció inadequada d'hormona antidiürètica produïda per fàrmacs

pàg. 14

Efectes indesitjats de l'orlistat

pàg. 15

Novetats de la Targeta Groga

pàg. 16

Notícies recents

Retirada de la trovafloxacin: hepatotoxicitat

La trovafloxacin (Trovan®) va ser comercialitzada als Estats Units el desembre de 1997 i a Europa el juliol de 1998, amb unes indicacions àmplies que incloïen infeccions respiratòries freqüents com la pneumònia adquirida a la comunitat i les aguditzacions de la bronquitis crònica. Fins al maig de 1999 s'estimava que s'havien realitzat uns 2 milions i mig de prescripcions a tot el món (200.000 a Europa).

En aquest període s'han comunicat 140 casos d'hepatotoxicitat greu en pacients tractats amb trovafloxacin, dels quals 8 havien estat mortals o havien requerit un trasplantament hepàtic. Atès l'elevat nombre de casos comunicats i la seva gravetat, l'*Agencia Española del Medicamento*, seguint les recomanacions de l'Agència Europea del Medicament (EMA), inicialment va decidir modificar la fitxa tècnica i posteriorment va suspendre'n la comercialització amb data 15 de juny de 1999 amb les següents consideracions: (1) hi ha una relació causal clara entre les reaccions hepàtiques i l'ús de trovafloxacin; (2) aquestes reaccions són impredecibles; (3) en els assaigs clínics en què s'havia comparat amb altres fàrmacs no hi va resultar més eficaç; (4) no hi ha indicacions clíniques en les quals no es disposi d'alternatives terapèu-

tiques adequades a la trovafloxacin. L'FDA nord-americana no la va retirar i en va limitar l'ús a hospitals (el laboratori fabricant, Pfizer, és nord-americà).

Cal esmentar que també s'han descrit casos d'hepatotoxicitat greu per altres quinolones ja comercialitzades (com ciprofloxacina, ofloxacina o levofloxacina), però en cap cas amb la freqüència aparent observada amb la trovafloxacin.

Atacs de son sobtat per pramipexol

El pramipexol (Mirapexin®) és un nou agonista dopaminèrgic aprovat com a tractament adjuvant de la levodopa en els pacients amb malaltia de Parkinson avançada.¹ Recentment, l'EMA ha publicat un comunicat sobre el risc de son sobtat associat a l'ús de pramipexol i ha decidit modificar-ne la fitxa tècnica, arran de la notificació de diversos casos de son sobtat en malalts tractats amb aquest fàrmac.^{2,3} Des de la seva autorització l'any 1997, als Estats Units s'han notificat 19 casos de son d'inici brusc, 14 dels quals es van produir mentre el pacient conduïa i van resultar en 9 accidents de trànsit amb traumatismes en alguns casos. Aquests episodis ocorren en intervals variables després de l'inici del tractament i amb qualsevol de les dosis recomanades. Atès que poden ser greus i que poden aparèixer sense que el pacient se n'adoni, l'EMA recomana:

- (1) advertir els pacients tractats que no condueixin o facin activitats en les quals una manca de vigília suposi un perill per a ells o per a altres persones;
- (2) advertir els pacients que han experimentat un episodi d'aquest tipus que es posin en contacte immediat amb el seu metge, i
- (3) atesa la possibilitat d'efectes additius, cal recomanar prudència quan els pacients estan prenent altres fàrmacs amb efectes sedants o alcohol, juntament amb pramipexol.

Bibliografia

1. Anònim. *Drug Ther Bull* 1999; 35: 36-40.
2. Anònim. *WHO Information Exchange System* 1999; 87: 1.
3. Senior K. *Lancet* 1999; 353: 2043.

Retirada de l'astemizol (Hismanal®) arreu del món

El laboratori Janssen, comercialitzador de l'especialitat Hismanal®, que conté astemizol, ha decidit retirar-la del mercat d'arreu del món. Aquesta decisió ha estat presa després d'un seguit de modificacions de la fitxa tècnica del producte consistent en advertiments, requerits per l'FDA nord-americana, arran del risc d'arítmies ventriculars i d'interaccions farmacològiques per inhibició de la metabolització. Segons el propi laboratori, la raó és purament comercial a causa de la caiguda de les vendes. A Espanya hi ha comercialitzades altres especialitats que contenen astemizol.

Bibliografia

1. Anònim. *Scrip* 1999; 2448: 19.

Secreció inadequada d'hormona antidiürètica produïda per fàrmacs

La síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH) es produeix per un augment de la secreció o una potenciació dels efectes d'aquesta hormona. Es caracteritza per la presència d'hiponatrèmia sense edemes. Diversos fàrmacs (vegeu la taula 1) en poden ser causa, però també pot aparèixer en el context de certes malalties neurològiques o psiquiàtriques (atròfia cerebral, accident vascular cerebral, tumor cerebral, psicosi), neoplàstiques (limfomes, carcinoma de pàncrees, carcinoma de pulmó de cèl·lules

petites), i infeccioses (tuberculosi, meningitis purulenta), entre d'altres.

Cal sospitar-la en els pacients amb símptomes neurològics i hiponatrèmia, i una orina concentrada (osmolalitat > 300 mmol/kg), en absència de polidipsia o de signes que suggereixin insuficiència suprarenal o hipotiroïdisme. El seu diagnòstic pot ser difícil, ja que si la hiponatrèmia és lleu o moderada i d'instauració progressiva, pot ser asimptomàtica o presentar-se només amb símptomes

Taula 1. Fàrmacs que poden causar SIADH per afectació de la secreció o la funció de l'ADH.¹⁻⁴

• Antidepressius	tricíclics – amitriptilina, desipramina, imipramina IMAO – fenelzina, tranilcipromina ISRS – fluoxetina, citalopram
• Antipsicòtics	fenotiazines – flufenazina, tioridazina haloperidol
• Antineoplàstics	– ciclofosfamida, cisplatí, melfalan, vincristina, vinblastina, vinorelbina
• Altres	– carbamazepina, clofibrat, clorpropamida, furosemida

digestius (anorèxia, nàusees, vòmits). De fet, la presentació clínica pot ser molt inespecífica i, en cas que sigui produïda per psicofàrmacs, és difícil de diferenciar de la malaltia que motiva la prescripció.⁴ Si la hiponatrèmia és greu o d'ins-tauració aguda, predominen els símptomes d'edema cerebral: confusió i irritabilitat, que po-den progressar a coma i convulsions en els casos més greus. S'acostuma a diagnosticar durant les primeres setmanes o mesos de l'administració del fàrmac causant i si se'l retira, pot millorar en uns dies.

Tot i que la SIADH relacionada amb l'ús de fàrmacs és una reacció adversa rara, pot ser greu i i cal tenir-la present, sobretot en pacients d'edat

avançada tractats amb psicofàrmacs que presen-ten un deteriorament físic de causa no explicada.

Bibliografia

1. Cano Ballesteros JC, Calvo Elípe A, Crespo Giménez A, Rodríguez Castro C. *Rev Clín Esp* 1998; 198: 851-2.
2. Berrocal E, Esteban C, Delgado V, Ruiz-Rivas JL, Fraga MI. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 78.
3. Pradalier A, Devars du Mayne JF, Barzegar C, Vincent D. *Thérapie* 1998; 53: 600-2.
4. Spigset O, Hedenmalm K. *Drug Saf* 1995; 12: 209-25.

Efectes indesitjats de l'orlistat

L'orlistat (Xenical[®]) ha estat comercialitzat recent-ment per al tractament de l'obesitat, juntament amb mesures dietètiques. A diferència dels fàrmacs dis-ponibles per a aquesta indicació, no té efecte anorexigen. És un inhibidor de les lipases gastroin-testinals, de manera que disminueix l'absorció dels greixos ingerits i n'augmenta la presència en la femta.

Els assaigs clínics indiquen que en les persones molt obesos, l'orlistat juntament amb dieta produeix una reducció modesta del pes, però no modifica de manera significativa els factors de risc cardio-vascular.¹⁻³ Així, en pacients molt obesos (IMC de 30 a 43 kg/m²), associat a dieta va produir-hi una pèrdua de 8,8 kg en un any, en comparació de 5,8 kg en els pacients tractats amb dieta més placebo, però en l'any següent els pacients recuperaven 3,2 kg (si continuaven amb 120 mg al dia d'orlistat), 4,3 kg (amb 60 mg al dia) o 5,6 kg (amb placebo), de manera que l'efecte és molt limitat, sobretot si es té en compte que la majoria dels pacients pesaven més de 100 kg.¹

Aquest efecte tan limitat s'aconsegueix a expenses d'una elevada incidència d'efectes adversos que ha donat lloc a un important nombre de retirades en els assaigs clínics. Els efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals, relacionats amb la manca d'absorció de greixos, entre els quals destaquen la flatulència i dolor abdominal (24%),

urgència fecal (22%), femta greixosa (20%) i oliosa (12%), augment del nombre de deposicions (11%), taca oliosa (27%) i la incontinència fecal (8%).⁴ Aquests efectes són més freqüents quan s'inge-reixen grans quantitats de lípids i disminueixen durant el segon any de tractament.

Tot i que la informació sobre el risc d'interaccions és escassa, l'orlistat pot interferir en l'absorció de vitamines liposolubles. A més, s'han notificat alguns casos de crisi hipertensiva en pacients hipertensos obesos tractats amb un antihipertensiu que havien iniciat tractament amb orlistat en els dies previs.⁵ L'orlistat està contraindicat en pacients amb sín-drome de malabsorció o amb colèstasi, i no es recomana durant la gestació.

Bibliografia

1. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
2. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. *Lancet* 1998; 352: 167-73.
3. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
4. McNeely W, Benfield P. *Drugs* 1998; 56: 241-9.
5. Anònim. *WHO ADR Newslett* 1998; 4: 11.

Novetats de la Targeta Groga

Des de gener fins a agost de 1999 s'han avaluat 792 notificacions. Trenta-nou (4,9%) corresponen a efectes indesitjats greus o mortals. Fins al 30 de desembre de 1998, el nombre total de casos notificats a Catalunya era de 10.629. Fins al 14 de setembre d'enguany, el nombre de casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància era de 61.728. A la figura s'hi pot veure el nombre mitjà de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1998 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 1999.

La disgèusia o hipogèusia per terbinafina s'ha descrit en un 0,6% dels pacients tractats.^{3,4} No se sap per quin mecanisme es produeix. Sembla que en tindrien més risc els pacients primis i els més grans.⁴ És reversible en suspendre el tractament, en general en 4-6 setmanes, però en ocasions tarda uns mesos en recuperar-se.

Fins ara hem rebut 15 notificacions de sospites de reaccions adverses per terbinafina, entre les quals hi ha quatre casos de disgèusia i un d'hipogèusia. El SEFV ha rebut fins ara 43 notificacions, 13 de les quals són d'alteracions del gust.

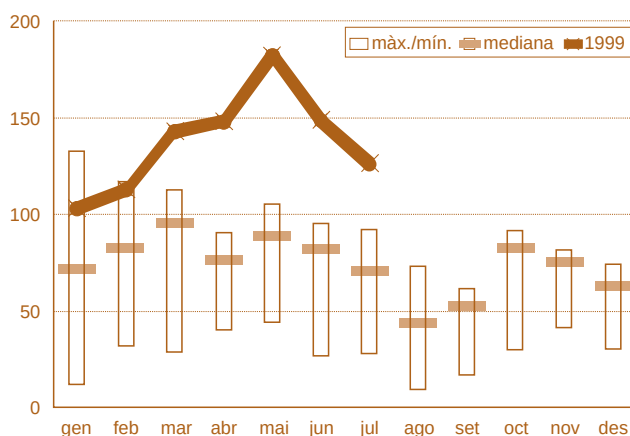
Un cas notificat: Agèusia per terbinafina

Es tracta d'una pacient de 24 anys a qui es va prescriure terbinafina durant 16 dies per al tractament d'una pitiriasi versicolor. Després d'acabar el tractament, va consultar perquè la micosi no havia millorat i, a més, presentava una agèusia que encara persistia un mes més tard.

La terbinafina és un derivat al·lilamínic amb un ampli espectre d'acció antifúngica, que actua inhibint la síntesi d'esterol. Els seus efectes indesitjats més freqüents són digestius, cutanis, cefalea i artromiàlgies. Amb menys freqüència poden aparèixer hepatotoxicitat i alteració del gust.¹⁻⁵

Bibliografia

1. Beutler M, Hartmann K, Kuhn M, Gartmann J. *Br Med J* 1993; 307: 26.
2. Juhlin L. *Lancet* 1992; 339: 1483.
3. O'Sullivan DP, Needham CA, Bangs A, Atkin K, Kendall FD. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 559-65.
4. Stricker BHC, Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MCJ, Ottervanger JP. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 313-8.
5. Villota Hoyosa R, González-Ruiz M. *Aten Primaria* 1999; 23: 102-3.



Nombre mensual de notificacions rebudes des de 1983.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions. Espanya, 2.500 ptes. (15,02 €); estranger 18 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.