

També en aquest número:

Efectes indesitjables greus del nou antiinflamatori ketorolac
Bendazac: proposta de retirada

pàg. 3
pàg. 4

Seguretat del nou antidepressiu fluoxetina

La fluoxetina (Adopen®, Prozac®, Reneuron®) és un nou antidepressiu que inhibeix selectivament la recaptació de serotonina. En els darrers anys s'han comercialitzat dos fàrmacs més amb aquesta acció: fluvoxamina i paroxetina.

Perfil general de seguretat

Els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina tenen poca afinitat pels receptors muscarínics. Per aquesta raó se'ls suposen menys efectes anticolinèrgics i, en conseqüència, una millor tolerància que la dels antidepressius tricíclics. A més a més, s'ha suggerit que produirien menys efectes indesitjables càrdio-vasculars que els tricíclics i que això els fari més segurs en cas d'intoxicació. No obstant, no se n'ha estudiat la toxicitat cardíaca en vells ni en cardiòpates.

Els efectes indesitjables més freqüents de la fluoxetina són digestius –sobretot nàusees– i els derivats del seu efecte estimulants: ansietat, nerviosisme, tremolar i insomni. Els assaigs clínics previs a la seva comercialització suggereixen que la freqüència d'efectes anticolinèrgics és inferior a l'associada als antidepressius tricíclics, malgrat que un 14% dels pacients van presentar boca seca i augment de la sudoració.¹

Poc després de la comercialització de la fluoxetina, el principal motiu de preocupació ha estat la sospita que pugui induir ideació suïcida i comportament violent.² El laboratori fabricant va analitzar les dades de 17 assaigs clínics en els quals es comparava la fluoxetina amb antidepressius tricíclics o amb placebo, i va concloure que la fluoxetina no augmenta la freqüència d'ideació suïcida ni precipita actes suïcides.³ Malgrat alguns defectes metodològics que podrien invalidar el resultat d'aquesta

revisió, amb les dades disponibles de moment no es pot dir que la fluoxetina augmenti la ideació suïcida, però es continua dubtant que no augmenti l'hostilitat i l'agressivitat.²

En pacients tractats amb fluoxetina s'han enregistrat episodis de convulsions i casos aïllats d'acatàsia, reaccions distòniques, discinèsia orolingual i empitjorament de reaccions extrapiramidals produïdes per antipsicòtics. Sembla que la fluoxetina produiria alteracions sexuals: anorgàsmia, retard en arribar a l'orgasme, orgasmes espontanis, dificultats en l'ejaculació, anestèsia del penis i disminució de la líbido. També s'han descrit alguns casos d'erupció cutània i un de malaltia del sèrum.^{4,5}

S'ha notificat un cas d'hematomes subdursals bilaterals en un pacient tractat amb fluoxetina;⁶ els autors d'aquesta notificació citaven un cas de petèquies i prolongació del temps de sagnat, també en un pacient tractat amb aquest fàrmac. No obstant, no es coneix que la inhibició de la recaptació de serotonina inhibeixi la funció plaquetària. A la base de dades del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS hi ha algunes notificacions de casos d'hemorràgies (digestives, cerebrals, oculars, vaginals i uterines).

Interaccions farmacològiques

La fluoxetina pot produir interaccions farmacològiques potencialment greus, si s'administra amb antidepressius IMAO o tricíclics, antipsicòtics, liti, carbamazepina, triptòfan i possiblement altres fàrmacs.^{5,7} Atès que el $t_{1/2}$ conjunt de la fluoxetina i del seu metabòlit actiu és de 8-13 dies, es recomana que, quan sigui possible, es deixin passar unes 6 setmanes entre la retirada de la fluoxetina i la introducció d'algun d'aquests fàrmacs.

Notificacions rebudes

Hem rebut 35 notificacions que descriuen 70 reaccions adverses. Les digestives són les més freqüents (19), i consisteixen en dispèpsia, nàusees, vòmits i diarrees, en ocasions de gravetat moderada. A més a més, hi ha 2 casos d'hepatitis colostàsica en dos pacients de 63 i 87 anys en els quals es van excloure altres causes d'hepatitis.

Segueixen en ordre de freqüència les reaccions psiquiàtriques (14), entre les quals cal destacar una crisi d'ansietat acompanyada de taquicàrdia en un home de 40 anys, que va requerir ingrés hospitalari.

També hi ha 11 reaccions neurològiques, algunes de gravetat moderada; les més freqüents són tremolors i cefalees; també s'ha notificat un episodi de distonia aguda.

S'han notificat 7 reaccions cardíoc-vasculars: 3 casos de taquicàrdia, un d'extrasistòlia, un d'edemes d'extremitats superiors i inferiors en un pacient bronquític crònic (que va haver de ser ingressat a un hospital) i un bloqueig A-V complet en una dona de 73 anys que també rebia l'antidepressiu mianserina; la malalta ja tenia un bloqueig de branca esquerra incomplet asimptomàtic des de feia temps.

També s'han notificat un cas d'hematomes i equimosis —en una dona de 40 anys en la qual es va objectivar una profunda disminució de l'activitat del complex protrombínic i un trastorn de la formació de tromboplastina—, una agranulocitosi i un quadre de tremolor i miàlgies generalitzades amb intensa sensació de fred.

Algun d'aquests efectes s'havia atribuït anteriorment a altres antidepressius i altres són totalment nous (distonia, trastorns de la coagulació). D'altres havien estat atribuïts a antidepressius que han estat retirats del mercat per causa de la seva toxicitat. Així, la zimeldina, un potent inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina, produïa un quadre pseudogripal (febre, dolors musculars, esgarrafances, cefalees) en un 1,5% dels malalts tractats, bé que el motiu de la seva retirada del mercat va ser la producció de síndrome de Guillain-Barré i altres polineuropaties.⁸

També hem rebut 4 notificacions que descriuen reaccions adverses possiblement degudes a una interacció de fluoxetina amb un altre fàrmac:

- Una d'elles descriu un quadre de pèrdua generalitzada de la força, moviments clònics d'extremitats i pèrdua momentània de la visió en un pacient tractat amb fluoxetina i carbamazepina des de feia 6 dies.
- Una altra descriu un quadre de parkinsonisme en una dona de 63 anys tractada amb fluoxeti-

na i veraliprida des de feia un mes; els símptomes van desaparèixer poc després de suspendre l'administració d'ambdós medicaments.

- La tercera descriu un episodi d'atàxia i síndrome cerebel·losa en una dona de 67 anys dos dies després d'afegir maprotilina al seu tractament amb fluoxetina per un quadre depressiu.
- La quarta d'aquestes notificacions descriu un episodi de confusió, mioclònies i ondes theta generalitzades a l'EEG en una dona de 34 anys tractada amb fluoxetina i flunarizina des de feia 5 dies.

Convé continuar vigilant la seguretat dels nous antidepressius

Els antidepressius són un grup de fàrmacs amb problemes particulars de seguretat. Als Estats Units, dels 7 antidepressius darrerament comercialitzats, fins ara se n'han hagut de retirar 3 per raons de seguretat; aquesta freqüència és superior a la de qualsevol altre grup farmacològic, ja que es calcula que, per terme mitjà, 1 de cada 10 nous fàrmacs haurà estat retirat del mercat 2 anys després de la seva comercialització, per causa de reaccions adverses greus.⁹ La fluoxetina va ser comercialitzada a Espanya el desembre de 1988. De fet, les reaccions adverses que, en els anys vuitanta, van motivar la retirada del mercat de dos dels nous antidepressius, es van identificar bastant després de la seva comercialització. Aquestes dades posen de relleu la importància de vigilar acuradament els pacients tractats amb els nous antidepressius i de notificar-ne les sospites d'efectes indesitjables per tal de poder conèixer millor el perfil de seguretat d'aquests fàrmacs.

Bibliografia

1. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. *Drugs* 1986;32:481-508.
2. Anònim. *Drug Ther Bull* 1992;30:5-6.
3. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth J, et al. *Br Med J* 1992; 303:685-92.
4. Edwards JG. *Br Med J* 1992;304:1644-5.
5. Levinson ML, Lipsy RJ, Fuller DK. *DICP Ann Pharmacother* 1991;25:657-61.
6. Evans TG, Buys SS, Rodgers GM. *N Engl J Med* 1991;324:1671.
7. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1990;32:83-5.
8. Blackwell B, Simon JS. A: *Side effects of drugs Annual 11*, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1987:12-23.
9. Blackwell B, Simon JS. A: *Meyler's side effects of drugs*, vol 11, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988:27-70.

Efectes indesitjables greus del nou antiinflamatori ketorolac

En un número recent del *Butlletí Groc*¹ fèiem referència a la comercialització d'aquest nou antiinflamatori no esteroïdal (AINE) i al desconèixement que tenim del seu perfil d'efectes indesitjables. Malgrat que es tracta d'un AINE, a Espanya –com a altres països–, la indicació autoritzada del ketorolac és el tractament del dolor –lleu a moderat per a les formulacions orals i moderat a greu per a les formulacions parenterals–. El Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la Comunitat Europea ha fet pública una nota d'«alerta» que fa referència al risc d'efectes indesitjables greus (sobretot hemorràgia digestiva i insuficiència renal) entre els pacients tractats amb ketorolac.

L'hemorràgia digestiva alta és un efecte indesitjable ben conegut dels AINE.²⁻⁵

La insuficiència renal aguda és la forma més freqüent de nefrotoxicitat dels AINE; té relació amb la inhibició de la síntesi de les prostaglandines al ronyó, amb la reducció consegüent del flux sanguini renal i del filtrat glomerular.⁶

A la base de dades de la targeta groga hi ha 73 notificacions que descriuen reaccions adverses del ketorolac. Les més freqüents són les digestives (55%) i les generals (19%). En 45 casos la reacció

va ser considerada de gravetat moderada o greu (vegeu la taula 1) i en 7 pacients el desenllaç va ser mortal (4 per hemorràgia digestiva i 3 per xoc anafilàctic).

De les reaccions adverses moderades o greus, l'hemorràgia digestiva ha estat la més freqüent (23 notificacions). Un 70% dels pacients tenia més de 65 anys (edat mitjana, 69 anys; mínim 22, màxim 85). La durada mitjana del tractament abans d'aparèixer l'hemorràgia va ser de 3 dies (mínim 1, màxim 63); en 21 ocasions el tractament s'havia administrat per via oral i gairebé la meitat dels casos prenen una dosi de 30 mg al dia de ketorolac (mínim 10, màxim 60). És interessant destacar que 6 d'aquests malalts prenen altres medicaments que també poden produir hemorràgia digestiva: diclofenac (2 casos, un mortal), àcid acetilsalicílic (1), teofil·lina (1), heparina de baix pes molecular (1) i un altre AINE no especificat (1). El ketorolac s'havia indicat a 9 pacients per al tractament de lumbàlgies, a un per artritis reumatoide, a un per artritis aguda, a un per artrosi i a la resta per dolor de diversos tipus (neuràlgia post-herpètica, dolor post-traumàtic o post-quirúrgic, còlic renal, dolor articular).

El ketorolac s'ha promogut per al tractament del dolor però, en realitat, és un AINE amb efectes indesitjables propis d'aquest grup de fàrmacs. Les dades recollides amb la targeta groga, encara que són escasses, així ho confirmen. La notificació de qualsevol efecte indesitjable relacionat amb aquest nou AINE pot ajudar a conèixer-ne millor el perfil de toxicitat i a redefinir el seu lloc en terapèutica.

Taula 1. Reaccions adverses moderades o greus a ketorolac notificades al Sistema Espanyol de Farmacovigilància.

	n
Digestives	
hemorràgia digestiva	23
perforació gàstrica	1
pancreatitis	1
diarrea	1
Altres	
xoc anafilàctic	3
edema facial	3
insuficiència renal aguda	2
edema generalitzat	2
síncope	1
púrpura	1
púrpura trombopènica	1
granulocitopènia	1
edema de laringe	1
parestèsies	1
amnèsia	1

Bibliografia

1. Anònim. *Butlletí Groc* 1992;5:7.
2. Anònim. *Butlletí Groc* 1991; 4:1-4.
3. Lanza FL, Karlin DA, Yee JP. *Am J Gastroenterol* 1987;82:939.
4. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. *Pharmacotherapy* 1986;6:253-61.
5. Honig WJ, Van Ochten JA. *J Clín Pharmacol* 1986;26:700-5.
6. Fowler PD. *Med Toxicol* 1987;2:338-66.

Especialitats que contenen ketorolac: Droal®, Tonum® i Toradol®

Bendazac: proposta de retirada

El bendazac (Bendalina®) és un antiinflamatori no esteroïdal comercialitzat amb l'única indicació del tractament de les cataractes.

La seva eficàcia clínica no està ben establerta. A més a més, s'han notificat alguns casos d'alteracions hepàtiques associades al seu ús. Aquesta qüestió ja va ser tractada a una sessió de la Comissió Nacional de Farmacovigilància de l'any 1987. Llavors es va acordar modificar el text del prospecte, suprimint-ne l'afirmació categòrica del seu efecte demostrat, així com sol·licitar al laboratori fabricant la realització d'un assaig clínic per tal d'avaluar l'eficàcia i els efectes tòxics del fàrmac.¹

A la base de dades de la targeta groga hi ha 16 notificacions d'efectes indesitjables en malalts

que prenen bendazac, de les quals 3 són alteracions hepàtiques. Recentment se'ns han notificat 2 casos addicionals, corresponents a 2 dones de 71 anys que havien rebut el fàrmac durant més de 3 anys.

Es van sol·licitar els resultats de l'assaig clínic al laboratori fabricant i, una vegada revisades les dades disponibles sobre l'eficàcia i la seguretat, la Comissió Nacional de Farmacovigilància va recomanar la retirada del bendazac del mercat, per causa de la seva relació benefici-risc desfavorable.

Bibliografia

1. Anònim. *Butlletí Groc* 1992;5:1-2.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

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

Subscripcions: Espanya, 1.700 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.