

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 3 • maig - juny 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Orlistat de venda lliure i efectes adversos
- Colquicina: un vell medicament de marge terapèutic estret

Orlistat de venda lliure i efectes adversos ■

L'orlistat és un inhibidor de les lipases gastrointestinals autoritzat per al tractament de l'obesitat, juntament amb mesures dietètiques. Va ser comercialitzat a Espanya a finals dels anys noranta amb l'especialitat Xenical®, que conté 120 mg d'orlistat i disponible només com a medicament de prescripció.¹ A principis de 2009 es va aprovar l'especialitat Alli®, amb la meitat de la dosi d'orlistat (60 mg), de venda sense recepta i que és objecte de publicitat dirigida al públic.² La descripció de nous efectes adversos i d'interaccions ha motivat que les autoritats reguladores en revisessin les dades de toxicitat.

■ Mecanisme d'acció i eficàcia

L'efecte de l'orlistat es deu a què en inhibir les lipases gastrointestinals, **disminueix l'absorció digestiva dels greixos de la dieta** i n'augmenta l'excreció per la femta. La reducció del pes es deu al dèficit calòric resultant i no té efecte anorexigen.

L'orlistat a dosis de 120 mg tres vegades al dia, juntament amb una dieta hipocalòrica, ha mostrat una pèrdua mitjana de pes a l'any d'uns 2,9 kg més en

comparació de placebo. En un assaig clínic en 3.305 adults obesos, afegir orlistat (120 mg tres vegades al dia) als canvis d'estil de vida va reduir el risc de progressió a diabetis de 9% a 6,2%, però no se sap si aquests efectes beneficiosos es mantenen a llarg termini, ni si redueixen la mortalitat.³

Els resultats de dos assaigs clínics en adults obesos o amb sobrepès van mostrar que als sis mesos, els tractats amb orlistat (60 mg tres vegades al dia) juntament amb una dieta hipocalòrica havien perdut una mitjana de 2,3 kg més dels 2,1 kg que s'aconseguien perdre amb les mesures dietètiques soles. No obstant, els pacients inclosos tenien un alt grau d'adherència al tractament i no se'n coneix l'eficàcia en la població general no seleccionada. Tampoc no se sap quina és la resposta en els pacients després d'aquest període.

■ Toxicitat

Els efectes adversos més freqüents de l'orlistat són gastrointestinals, relacionats amb la manca d'absorció de greixos: taca oliosa, flatulència i dolor abdominal, urgència fecal, femta greixosa i oliosa, augment del nombre de deposicions i incontinència fecal. Aquests efectes són més freqüents quan s'ingereixen grans quantitats de lípids. Tot i que aquests efectes no són greus, són freqüents i in-

còmodes, i cal que els pacients n'estiguin informats abans d'iniciar el tractament. També s'ha descrit ansietat, que podria estar relacionada amb els efectes gastrointestinals.⁴

L'orlistat està contraindicat en pacients amb **síndrome de malabsorció o colèstasi**, i no es recomana durant la **gestació** ni la **lactància**.

L'orlistat pot interferir en l'absorció de **vitamines liposolubles** (A, D, K i E) i d'alguns fàrmacs. Tot i que en els assaigs no es van observar canvis en les concentracions de vitamines, es recomana que els pacients tractats prenguin un suplement multivitàmic. Està contraindicat l'ús concomitant d'orlistat i ciclosporina perquè pot disminuir les concentracions plasmàtiques de **ciclosporina**. També està contraindicat l'ús d'orlistat amb **warfarina** o amb altres anticoagulants orals, a causa d'una reducció de l'absorció de vitamina K. L'orlistat pot reduir les concentracions plasmàtiques d'**amiodarona** i pot caldre ajustar-ne la dosi. No es recomana l'ús concomitant d'orlistat i **acarbosa**. En cas de diarrea intensa per orlistat en una dona que pren un **contraceptiu oral**, cal un mètode contraceptiu addicional.

A finals de 2009, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) havia rebut 45 casos notificats d'**hipotiroïdisme** i altres alteracions tiroïdals (que reflectirien una disminució de l'absorció de levotiroxina) en pacients amb hipotiroïdisme tractats simultàniament amb levotiroxina i orlistat.⁵ També s'havien notificat 12 casos de convulsions en pacients tractats amb **antiepilèptics** (que reflectirien el mateix tipus d'interacció) i 23 de **pancreatitis** (que seria un efecte advers de l'orlistat). L'EMA recorda que s'ha descrit deteriorament de la funció renal per **hiperoxalúria**. Aquestes dades de seguretat van motivar l'actualització de les fitxes tècniques de les especialitats que contenen orlistat per incloure aquesta informació.⁶ Així mateix es recomana que:

- Els pacients amb malaltia renal haurien de consultar el seu metge abans de començar el tractament amb orlistat, atès que el seu ús podria produir rarament **hiperoxalúria i nefropatia per oxalat**.
- Els pacients tractats amb **levotiroxina** haurien de consultar el seu metge abans d'iniciar el tractament amb orlistat, perquè quan s'administren de manera concomitant pot reduir el control de l'hipotiroïdisme. Això podria ser degut a una disminució de l'absorció de sals de iode o de levotiroxina o d'ambdues. Pot ser necessari prendre aquests medicaments en diferents moments per reduir el risc d'interacció, o fins i tot ajustar la dosi de levotiroxina.

- L'orlistat pot reduir l'absorció dels **antiepilèptics** i poden aparèixer convulsions durant el tractament concomitant. Els pacients tractats amb un antiepilèptic, com l'àcid valproic o la lamotrigina, haurien de consultar el seu metge abans d'iniciar el tractament amb orlistat. Cal vigilar els pacients, i si es produeixen canvis en la freqüència o en la gravetat de les convulsions, cal considerar administrar ambdós fàrmacs en diferents moments.

Atès que Alli® és un medicament de venda sense recepta, cal que els farmacèutics coneguin aquesta informació per poder aconsellar adequadament els usuaris i estiguin alerta per tal d'identificar possibles efectes adversos.

Pel que fa al risc de **lesions hepàtiques greus** associat a l'ús d'orlistat, diferents autoritats reguladores, després d'avaluar els assaigs clínics i les dades postcomercialització van concloure que no hi ha prou dades per prendre cap decisió reguladora. Les fitxes tècniques de Xenical® i d'Alli® ja inclouen un advertiment sobre el risc d'hepatitis, colelitiasi i augment de transaminases i fosfatases alcalines, i es recomana que els pacients que presenten algun signe, com icterícia, pruija o dolor d'estómac, haurien de suspendre el tractament i consultar el seu metge. Tanmateix, han anunciat que vigilaran totes les reaccions adverses associades a l'orlistat.

■ Notificacions rebudes al SEFV

Fins a finals de juny de 2010 el SEFV ha rebut un total de 105 notificacions per orlistat, que corresponen a 181 sospites de reaccions adverses. La majoria són trastorns gastrointestinals (37%), seguits pels neurològics, com cefalea (12%), els cutanis (9,4%) i els hepatobiliars (8%). A Catalunya s'han rebut 14 notificacions, totes per Xenical®.

■ Conclusions

Els assaigs clínics indiquen que en les persones obesas i motivades, el tractament amb orlistat més una dieta hipocalòrica hi produeix una reducció modesta del pes i no hi modifica de manera significativa els factors de risc cardiovascular. Aquest efecte tan limitat es produeix a expenses d'una elevada incidència d'efectes adversos gastrointestinals, com la urgència i la incontinència fecal, i d'un cost no menyspreable. A més, pot donar lloc a una disminució de l'absorció de les vitamines liposolubles i pot interaccionar amb altres fàrmacs. La venda sense recepta i la manca de supervisió mèdica pot donar lloc a una mala utilit-

zació del fàrmac i exposa a més persones als seus efectes adversos freqüents i a un risc de dèficit nutricional no diagnosticat. Amb una eficàcia marginal i transitòria de l'orlistat en el tractament de l'obesitat, cal promoure una dieta raonable, activitat física adaptada i un suport personalitzat.

Bibliografia

- 1 Tractament de la rinitis al·lèrgica. Orlistat. *Butll Inf Ter SCS* 1999;11:23-24.
- 2 Over-the-counter medicines: in whose best interests? *Lancet* 2009;373:354.
- 3 Over-the-counter weight loss with orlistat? *Drug Ther Bull* 2009;47:125-27.
- 4 Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008;31:53-65.
- 5 Orlistat sans ordonnance: interactions, pancréatites, néphropathies, etc. *Rev Prescrire* 2010;30(317):187.
- 6 Orlistat safety update. *Drug Safety Update* 2010;3:4-5.

Colquicina: un vell medicament de marge terapèutic estret ■

La colquicina (Colchicine Houde®, Colchimax®) és un fàrmac antimitòtic que s'utilitza des de fa dècades principalment en el tractament de l'atac agut de gota. Té un estret marge terapèutic i per tant un risc elevat de toxicitat i d'interaccions potencialment greus. A més, la intoxicació aguda amb colquicina, ja sigui per sobredosificació relativa o accidental és relativament freqüent, molt greu i fins i tot mortal.¹ L'ús de la colquicina en l'atac agut de gota es considera quan els fàrmacs antiinflamatoris estan contraindicats o no es toleren.²

Els efectes adversos més freqüents de la colquicina són els vòmits i la diarrea. Són els primers signes de toxicitat i sovint s'utilitzen per determinar l'aturada del tractament, atesa la manca d'estudis adequats per determinar la dosi òptima de colquicina en l'atac de gota. La toxicitat digestiva pot precedir altres efectes menys freqüents i greus com la miopatia, la rabdomiòlisi, les neuropaties, la insuficiència multiorgànica i la supressió de la medulla òssia. Els pacients d'edat avançada o amb insuficiència renal o hepàtica tenen més risc de toxicitat greu amb l'ús de la colquicina.²

Atès que la colquicina es metabolitza principalment pel CYP3A4, els fàrmacs que inhibeixen aquest enzim poden augmentar les seves concentracions plasmàtiques i per tant potenciar la seva toxicitat. També s'incrementen els nivells plasmàtics amb l'administració concomitant d'inhibidors de la glicoproteïna P, els quals poden augmentar l'absorció gastrointestinal de colquicina.^{1,2} S'han descrit casos de toxicitat en pacients que rebien colquicina i eritromicina, claritromicina, ciclosporina, estatines, verapamil i diltiazem, antiretrovirals o altres.³

Tot i que la seva toxicitat és ben coneguda, en els darrers anys diferents agències reguladores han

anat publicant informacions sobre els riscos de la colquicina motivades per la notificació de sospites de reaccions adverses greus. L'octubre de 2008 l'agència australiana de medicaments va revisar les notificacions de colquicina i va recordar als prescriptors el seu risc d'interaccions i reaccions greus.⁴ En quatre casos de toxicitat greu, tres dels quals mortals, els pacients havien rebut claritromicina de forma concomitant. El juliol de 2009, la FDA va informar de 169 casos de reaccions adverses mortals en relació a l'ús de colquicina. En 117 dels casos les dosis de colquicina estaven en marge terapèutic, però el 51% dels pacients prenia també claritromicina.⁵

El novembre de 2009, l'agència britànica va revisar el risc de sobredosificació greu i mortal amb colquicina.⁶ Les manifestacions inicials de la sobredosificació de colquicina, que es poden presentar durant les primeres 24 hores després de la ingesta, inclouen nàusees, vòmits, dolor abdominal i diarrea. La diarrea pot ser abundant i provocar alteracions electrolítiques i xoc hipovolèmic. Altres manifestacions com confusió, arítmies cardíques, insuficiència renal o hepàtica, dificultat respiratòria, hiperpirèxia i depressió medul·lar poden aparèixer fins una setmana després. En casos greus aquests símptomes progressen a insuficiència multiorgànica, aplàsia medul·lar, convulsions, coma, rabdomiòlisi i coagulació intravascular disseminada.

El maneig de la intoxicació per colquicina és simptomàtic i requereix mesures de suport general, amb monitorització constant dels signes vitals i de paràmetres bioquímics i hematològics, fins entre 6 i 12 hores després de la ingesta. S'ha de considerar l'administració de carbó activat, però ni l'hemodiàlisi ni l'hemofiltració augmenten l'eliminació de colquicina.⁶

La preocupació per la toxicitat de la colquicina ha condicionat que des de fa uns anys diferents guies de prescripció recomanin dosis més baixes i amb intervals més llargs d'administració en l'atac de gota, malgrat que sense dades procedents d'assaigs clínics.^{7,8}

Recentment, hi ha hagut noves evidències que donen suport a aquestes recomanacions. Els resultats d'un assaig clínic van mostrar que l'eficàcia del tractament a dosis baixes (1,2 mg inicials, seguits de 0,6 mg una hora després –dosis total de 1,8 mg–) era similar a la del tractament tradicional amb dosis altes (1,2 mg inicials, seguits de 0,6 mg cada hora durant 6 hores –dosi total de 4,8 mg–); en un 38% i 33% dels pacients respectivament, s'aconseguia una disminució del dolor del 50% a les 24 hores, en comparació d'un 16% amb placebo.⁹ A més, els efectes adversos gastrointestinals van ser menys freqüents en els pacients tractats amb dosis baixes (26%, comparat al 77% amb dosis altes) i no van presentar efectes adversos greus. Aquestes dosis més baixes han estat les aprovades per la FDA.⁵ A Austràlia les dosis recomanades de colquicina en l'atac de gota són d'1 mg seguit de 0,5 mg una hora després (dosi màxima d'1,5 mg per curs de tractament) i es recomana no repetir el tractament fins almenys tres dies després.³

Recentment, al SEFV s'han rebut les notificacions de dos casos mortals de sobredosificació accidental amb colquicina per una possible confusió en la interpretació de la posologia que figura al prospecte, un d'ells al Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Arran d'aquests fets, i amb l'objectiu de prevenir nous casos, l'Agència Espanyola de Medicaments ha iniciat una avaluació de la relació benefici-risc de la colquicina. Aquesta revisió ha donat lloc a l'elaboració d'una nota informativa advertint de la seva toxicitat, factors de risc, interaccions farmacològiques i dels símptomes alertants de sobredosificació, i a l'anunci de l'actualització de les fitxes tècniques i dels prospectes.¹⁰

Els problemes de toxicitat amb la colquicina i les noves dades en relació a la seva eficàcia a dosis més baixes en l'atac agut de gota, posen de manifest la necessitat d'avaluar la relació benefici-risc dels medicaments vells, especialment quan aquests poden plantejar una amenaça per a la salut dels pacients pel seu estret marge terapèutic.

Recordeu que per col·laborar en aconseguir un ús més segur dels medicaments cal notificar les sospites de reaccions adverses, incloent-hi les produïdes per errors de medicació, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

- 1 Dukes MNG (dir). *Meyler's Side Effects of Drugs*, 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
- 2 Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
- 3 Consultat 12 juliol 2010. Disponible a: http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2010/may_2010/brief_item_colchicine
- 4 Fatal interactions and reactions with colchicine: beware CYP3A4 inhibitors. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2008;27(5):18.
- 5 Consultat 12 juliol 2010. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm174382.htm>
- 6 Colchicine: reminder on risk of serious and fatal toxicity in overdose. *Drug Safety Update* 2009;3(4):5-6.
- 7 Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4.
- 8 Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
- 9 Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
- 10 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. Nota informativa, 4 d'agost de 2010. Ref: 2010/11. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NL_2010-11_colchicina.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut