

# Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT<sup>1</sup>  
Martínez de la Gándara M<sup>2</sup>

## ENTACAPONA

COMTAM 200 mg 100 comp PVP: 21.765 Novartis  
Europharm Limited

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: NO4A.  
Potencial terapéutico: C.

La *entacapona* es un nuevo inhibidor de la catecol-orto-metiltransferasa (COMT) de 2ª generación. Al igual que tolcapona, su estructura deriva del grupo de los nitrocatecoles.

Se encuentra indicada en combinación con levodopa + benserazida o carbidopa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fluctuaciones motoras de final de dosis y que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones.

Inhíbe de forma reversible y específica la COMT, disminuyendo de este modo la pérdida metabólica de levodopa a 3-orto-metildopa. Mediante este mecanismo prolonga la respuesta clínica a levodopa. A diferencia de tolcapona su acción es principalmente periférica, esto se debe a que no alcanza concentraciones significativas en cerebro.

Se absorbe rápidamente después de su administración oral, alcanzándose la C<sub>max</sub> en 1 hora. Sufre un amplio efecto de primer paso. Tras una dosis oral la biodisponibilidad es aproximadamente del 35%.

Se une en un elevado porcentaje a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Su metabolismo es hepático y se excreta en un 80-90% en heces y el resto en orina. En combinación con levodopa presenta una semivida de eliminación de 60 minutos. Con una preparación estándar o de liberación controlada de L-dopa/carbidopa, el AVC (área bajo la curva) de L-dopa se incrementó en un 20-60%.

La dosis recomendada oscila desde 200mg de *entacapona* con cada dosis de levodopa + inhibidor de la dopa descarboxilasa (DADC) hasta un máximo de 2000 mg/día.

En los estudios frente a placebo, la *entacapona* ha demostrado ser más eficaz, en combinación con levodopa + inhibidor de DADC. Es conveniente destacar la falta de estudios comparativos con otros antiparkinsonianos (selegilina, bromocriptina), quizás debido a la dificultad de asignar un tratamiento adecuado a estos pacientes, y al descubrimiento relativamente reciente del fármaco. En uno de los estudios en que se administró junto con selegilina, que es un inhibidor de la monoamino-oxidasa (MAO B), se observó una mejoría en los pacientes, de lo que se podría deducir un sinergismo entre ambos fármacos.

Las reacciones adversas más importantes son: fatiga, mareo o confusión, un aumento en la actividad dopaminérgica que se traduce en un aumento de las discinesias y molestias gastrointestinales (en un 50% de los casos se produce dolor epigástrico, diarrea, dolor abdominal, náuseas y anorexia). Puede producir una coloración naranja-marrón en la orina.

Se encuentra contraindicada en alteración hepática, feocromocitoma y en hipersensibilidad al fármaco y excipientes. Debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas y enfermedad hepática.

Se desaconseja su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.

Debido a su mecanismo de acción, *entacapona* puede interferir en el metabolismo de medicamentos que contienen un grupo catecol y potenciar su acción. Por este motivo, debe administrarse con precaución en pacientes tratados con isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina y apomorfina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Entacapona	200-2000	218-2176
L-dopa/Carbidopa	25/250-200/2000	28-228
L-dopa/Benserazida	400/100-800/200	62-124

## CONCLUSIONES

Debido a que los estudios publicados son pequeños y los resultados de los ensayos controlados a largo

<sup>1</sup> Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios.  
<sup>2</sup> Agencia Española del Medicamento.  
M<sup>o</sup> Sanidad y Consumo. Madrid.

plazo son preliminares, no está claro todavía si la adición de *entacapona* a la combinación levodopa + inhibidor de DADC proporciona un mejor control clínico de los síntomas que un aumento de la dosis de L-dopa o un incremento en la frecuencia de dosificación o la utilización de formulaciones de liberación retardada de L-dopa.

La eficacia se ha demostrado en parkinsonianos con fluctuaciones al final de dosis, pero no se ha establecido en pacientes sin fluctuaciones o en pacientes «de novo»: Tampoco se ha demostrado su eficacia como coadyudante de preparados de L-dopa + DADC de liberación controlada.

Además, debido a la falta de ensayos comparativos, las ventajas de emplear *entacapona* sobre la terapia adyuvante óptima con otros agentes (bromocriptina, selegilina) están por demostrar. La tolcapona (fármaco de la misma familia que actúa a nivel central y periférico) se retiró del mercado por su toxicidad hepática, así que conviene emplear la *entacapona* con atención, por si pudiese presentar el mismo problema.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado (Vol.99) 1999. Drug Evaluation Monograph of "Entacapone".
- Djaldetti R, Melamed E. Management of response fluctuations: Practical guidelines. *Neurology* 1998; 51(Suppl 2): S36-S40.
- Kurth MC, Adler CH. COMT inhibition: A new treatment strategy for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 5): S3-S14.
- Ficha técnica de la especialidad COMTAM®. MªSanidad y Consumo (1999).

### EPROSARTAN

<b>EPROSARTAN</b>	300 mg 56 comp	PVP: 4.674	Beecham, S.A.
<b>BEECHAM</b>	400 mg 56 comp	PVP: 5.105	
<b>EPROSARTAN</b>	300 mg 56 comp	PVP: 4.674	Smithkline, S.A.
<b>SMITHKLINE</b>	400 mg 56 comp	PVP: 5.105	
<b>TEVETENS</b>	300 mg 56 comp	PVP: 4.674	Smithkline
	400 mg 56 comp	PVP: 5.105	Beecham S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: CO2E.  
Potencial terapéutico: C.

El *eprosartan* es el quinto antagonista de los receptores de la angiotensina II, sintético, no peptídico, no bifenilo ni tetrazol, activo por vía oral.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Como los fármacos de su grupo antagoniza los efectos de la angiotensina II (vasoconstricción e inhibición de la excreción de Na y agua) por unirse de forma selectiva a los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II, careciendo totalmente de actividad agonista parcial sobre este tipo de receptores. Ello lleva consigo una disminución de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial (sin afectarse la frecuencia cardiaca). No afecta significativamente la excreción de ácido urico ni potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (p.e.tos).

Presenta una absorción por vía oral limitada (afectada por el alimento) con una baja biodisponibilidad absoluta (13%) y alta unión proteínica plasmáticas (98%). Prácticamente no se metaboliza, eliminándose principalmente en heces (70%) y algo en orina (7%); su semivida de eliminación es de 5-9 horas.

La dosis recomendada es de 300 mg 2 veces al día, incrementándose hasta 400 mg/2v/día según respuesta del paciente; también se puede asociar a un diurético tiazídico o a un antagonista del calcio. El efecto máximo se obtiene a las 2-3 semanas de tratamiento.

El *eprosartan* ha demostrado su eficacia en la hipertensión esencial en numerosos estudios (12) en fase II y III, controlados con placebo y randomizados, que incluyeron un total de 2.782 pacientes, con una duración variable (4-13 semanas y uno de 6 meses). También se han realizado 4 estudios comparativos con otros antihipertensivos (2 con enalapril, 1 con nifedipino retard y 1 con losartan) midiéndose la eficacia en términos de disminución de la presión arterial diastólica:

- con enalapril- un estudio fue en 235 pacientes con hipertensión grave (*eprosartan* 200-400 mg/2 v /día vs enalapril 10-40 mg/1 v/día, durante 10 semanas) y el otro en 532 pacientes con hipertensión leve-moderada (*eprosartan* 200-300 mg/2 v/día vs enalapril 5-20mg/ 1 v/día durante 6 meses) presentando una eficacia similar pero menor incidencia de tos.
- con nifedipino (60-90 mg/1 v/día) en 202 pacientes con hipertensión leve- moderada, la eficacia del *eprosartan* (200-300 mg/2 v/día) fue inferior.
- con losartan, la eficacia del *eprosartan* (600 mg/1 v/día) fue similar en 60 pacientes con hipertensión leve-moderada tratados durante 4 semanas; sin embargo el efecto uricosúrico fue superior con losartan.

En los ensayos clínicos realizados presento un perfil de tolerancia similar a placebo siendo sus reacciones adversas leves y transitorias, entre las más frecuentes se citan (incidencia, superior al 4%): cefalea, infección vías respiratorias superiores, mialgias y rinitis.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia e insuficiencia hepática grave. Hay que tener precaución de uso en pacientes con: hiperpotasemia, insuficiencia cardíaca grave, hiperaldosteronismo primario, estenosis valvular mitral y aortica o de la arteria renal, miocardiopatía hipertrofica e hiponatremia.

Por el momento no se han presentado interacciones clínicamente significativas, aunque puede afectarse los niveles de potasio serico al administrarse con fármacos que afecten también a este ión (diuréticos, etc.).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Eprosartan	600-800	167-182
Losartan	50-100	167-334
Candesartan	8-16	167-182

## CONCLUSIONES

El *eprosartan* es otro nuevo ARA II que en los escasos estudios comparativos ha presentado una eficacia similar a otros antihipertensivos. Últimamente se están desarrollando numerosos "sartanes" con eficacia y coste similar, por lo que la elección de este grupo de fármacos u otros hipotensores en el tratamiento de la hipertensión, dependerá de factores como características del paciente y efecto que se quiera conseguir.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado (Vol.100) 1999. Drug Evaluation Monograph of "Eprosartan".
- Mc Clellan KJ, Balfour J.A. Eprosartan. *Drugs* 1998; 55: 713-718.
- Ficha técnica e Informe de evaluación de las especialidades EPROSARTAN BEECHAM®, EPROSARTAN SMITHKLINE® y TEVETENS®. Mº Sanidad y Consumo (1999).

## MIGLITOL

<b>DIASTABOL 50</b>	50 mg 30 comp 90 comp	PVP: 1.016 PVP: 2.739	Sanofi Winthrop, S.A.
<b>DIASTABOL 100</b>	100 mg 30 comp 90 comp	PVP: 1.439 PVP: 3.776	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: A10B.

Potencial terapéutico: C.

El *miglitol* es un nuevo fármaco antidiabético inhibidor de las alfa-glucosidasas como la acarbosa que, a diferencia de ésta, es un compuesto de menor Pm, estructuralmente relacionado con la glucosa (deriva de la 1-desoxinojirimicina) que actúa inhibiendo de forma reversible y competitiva las  $\alpha$ -glucosidasas presentes en la superficie interna del intestino delgado. Se considera un inhibidor de 2ª generación, que es bien absorbido desde el intestino, por lo que se especula que produce menos efectos adversos.

Está indicado como un suplemento de la dieta o dieta combinada con sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en los pacientes en los que el tratamiento dietético sólo, o combinado con sulfonilureas, resulta insuficiente.

El *miglitol* inhibe de forma reversible y competitiva las  $\alpha$ -glucosidasas presentes en la superficie interna del intestino delgado. Estas enzimas son las responsables de la hidrólisis de los oligosacáridos y polisacáridos procedentes de la dieta durante el proceso de digestión. De esta forma se retrasa la hidrólisis de estos azúcares reduciéndose la hiperglucemia posprandial y suavizándose las fluctuaciones del perfil diario de glucemia.

Tras la administración de dosis bajas de *miglitol* (12.5 a 25 mg), el compuesto es absorbido casi totalmente (la acarbosa no se absorbe). El aumento de la dosis de 25 a 200 mg produjo cambios no lineales en la absorción. Aproximadamente el 90 % de una dosis de 50 mg es absorbido, y el 60 % de una dosis de 100 mg. Se une a las proteínas plasmáticas en una proporción pequeña (<4%). No se metaboliza en el intestino, sino que se elimina prácticamente inalterada por orina, con una semivida de eliminación de 2-5 horas.

Los comprimidos de *miglitol* se toman masticados con la comida o se tragan con un poco de líquido antes de las comidas. La dosis inicial recomendada en adultos es de 50 mg tres veces al día, ajustándose de forma individualizada en función de la tolerancia del paciente, aumentándose hasta llegar a la dosis de mantenimiento (100 mg tres veces al día) después de

cuatro a doce semanas de tratamiento. No se requiere ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia hepática ni insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina > 25 ml/min). Sin embargo, en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min) algunos autores no recomiendan su uso debido al potencial de acumulación y toxicidad que puede presentar.

Se han realizado varios ensayos clínicos con *miglitol* (doble ciego, controlados con placebo y randomizados), destacándose fundamentalmente tres:

- \* El primero de ellos se realizó en 192 pacientes con diabetes mellitus tipo II poco controlados con sulfonilureas e insulina, a los que se les administró *miglitol* 50 mg tres veces al día (n=61) ó 100 mg tres veces al día (n=68) o placebo (n=63) siendo mas eficaz que placebo en el control de la glucosa posprandial en este tipo de pacientes.
- \* El segundo ensayo fue en 201 pacientes con diabetes mellitus tipo II pobremente controlados con la dieta en el que se comparó la glibenclamida (3.5 mg q.d/b.d) vs *miglitol* (50 mg t.i.d seguido de 100 mg t.i.d), concluyéndose que la sulfonilurea era mas eficaz (efecto hipoglucemiante algo mayor así como un efecto más marcado sobre la hemoglobina glicosilada, marcador biológico de la diabetes mellitus) pero con mayor incidencia de reacciones adversas (aumento de peso, hiperinsulinemia y mayor incidencia de efectos hipoglucemiantes).
- \* El tercero fue controlado con placebo y se realizó en 385 pacientes con diabetes mellitus tipo II tratados con dieta o dieta con sulfonilureas; 131 pacientes recibieron placebo y 254 fueron tratados con *miglitol* (a dosis de 50, 100, 150 ó 200 mg t.i.d). En este estudio los pacientes tratados con *miglitol* experimentaron reducciones significativas en la hemoglobina glicosilada, asociada a reducciones en los niveles de glucosa e insulina en el período posprandial.

Por el momento, no se disponen de ensayos clínicos comparativos directos con su antecesor farmacológico (acarbose), aunque indirectamente la incidencia de efectos adversos no parece ser menor que la correspondiente a la acarbose, además de no presentar ventajas en cuanto a la posología (la dosis en ambos es tres veces al día).

En estos ensayos los efectos adversos que aparecieron con el *miglitol* estaban relacionados con

su mecanismo de acción y en general era bien tolerado. Su reacción adversa más importante fue el aumento en la producción de gas intestinal debido a que las bacterias de la flora intestinal utilizan los carbohidratos no digeridos, de forma que los pacientes suelen presentar síntomas de flatulencia, diarrea, dolor abdominal, heces blandas, meteorismo, etc. Si la diarrea persiste, se debe monitorizar al paciente, reduciendo la dosis y eventualmente, si es necesario se interrumpirá el tratamiento. Otros efectos adversos que se producen en menor proporción son náuseas, estreñimiento y dispepsia (1-3.5 %); cuando se utiliza en combinación con otros tratamientos antidiabéticos (sulfonilureas e insulina), se ha descrito hipoglucemia.

Dentro de las interacciones con otros medicamentos destaca la coadministración con enzimas que hidrolizan los carbohidratos (amilasa, pancreatina) que pueden reducir el efecto del *miglitol* y por tanto no deben administrarse de forma concomitante; este mismo efecto se produce cuando se administra conjuntamente con adsorbentes intestinales. La biodisponibilidad de la glibenclamida y metformina se reduce ligeramente cuando se administra concomitantemente con *miglitol*. A causa de que el *miglitol* puede producir síntomas gastrointestinales, incluyendo heces blandas y diarrea, puede potenciar los efectos de los laxantes.

No se recomienda el uso de *miglitol* en embarazo, si se produce un embarazo durante el tratamiento debe interrumpirse el fármaco y sustituirse por otro tratamiento alternativo apropiado. Se excreta por leche materna en concentraciones muy pequeñas, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Pesetas
Miglitol	150 - 300	63 - 88
Acarbose	150 - 300	96 - 131

(\*) = Coste aproximado

## CONCLUSIONES

El *miglitol* es un antagonista de segunda generación de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales que ha demostrado utilidad en pacientes en los que el tratamiento dietético sólo o combinado con sulfonilureas resulta insuficiente. Junto a la acarbose, pueden ser una alternativa en el control de las diabetes en ancianos. Hasta que no haya estudios comparativos directos con su análogo (acarbose) para determinar su lugar real, por el momento no ha presentado ninguna ventaja clínica respecto al mismo, siendo su coste similar.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex, Inc. Denver, Colorado. Vol. 100 (1999). Drug Evaluation Monograph of :”Miglitol”.
- Segal P, Feig P U, Scherthaner G et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1987; 20: 687-691.
- Johnston P S, Coniff R F, Hoogwerf B J et al. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonyleurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 20-29.
- Ficha técnica e Informe de evaluación de las especialidades DIASTABOL 50® y DIASTABOL 100®. M°Sanidad y Consumo (1999).

### ORLISTAT

XENICAL 120 mg 84 caps PVP:16.055 Productos Roche, S.A.

Con receta médica. Excluida financiación.  
Grupo terapéutico: A08A.  
Potencial terapéutico: **B**.

El *orlistat* es un inhibidor de lipasas gastrointestinales utilizado en la obesidad que, por sus especiales características y mecanismo de acción, representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de esta patología. Es la tetrahidrolipstatina obtenida semisintéticamente a partir del *Streptomyces toxytricini*.

Esta indicado, junto con dieta hipocalórica moderada, en el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> o en pacientes con sobrepeso (IMC mayor o igual a 28 kg/m<sup>2</sup>) y con factores de riesgo asociados. Sólo se iniciara el tratamiento cuando se haya perdido al menos 2.5 kg de peso en 4 semanas sólo con la dieta.

El *orlistat* es un inhibidor potente y específico de las lipasas gastrointestinales, sobre todo la gástrica y la pancreática. Actúa a nivel del lumen del estómago y del intestino delgado inactivando, de forma irreversible, las lipasas e impide la hidrólisis de la grasa de la dieta (triglicéridos) a ácidos grasos libres y monoglicéridos. El resultado es una reducción (aprox.30%) de la absorción de grasas de la dieta (triglicéridos y colesterol). Todo ello lleva consigo una reducción significativa de los lípidos plasmáticos (LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos) y un descenso moderado de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada (Hb A1c); también se reduce la absorción de vitaminas

liposolubles (A,D,E y K) y de betacaroteno, aunque no de forma significativa.

Su farmacocinética se caracteriza por presentar una absorción sistémica muy escasa, siendo su principal vía de eliminación la biliar (97%) y el resto vía renal.

La dosis recomendada es de 120 mg 3 veces al día, administrada inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal. El efecto se aprecia a las 24-48 horas de su administración.

Se han realizado varios ensayos clínicos, todos ellos randomizados, doble-ciego, paralelos y multicéntricos, comparando *orlistat* vs placebo en pacientes con sobrepeso (IMC>28 kg/m<sup>2</sup>) tratados, junto a dieta hipocalórica, durante diferentes periodos de tiempo (8,12,24 y 52 semanas y hasta 2 años). En todos ellos el *orlistat*, en términos de reducción de peso, fue más eficaz que placebo. La tasa de pacientes que respondieron con pérdida de peso >10% fue del 20% en el grupo tratado con *orlistat* vs al 8% del grupo tratado con placebo. En diabéticos tipo 2 estos porcentajes fueron: 9% con *orlistat* vs al 4% con placebo. En los ensayos se observó una disminución estadísticamente significativa de vitamina D y E y betacaroteno. Por ejemplo, en el estudio de 2 años de duración: en el 1<sup>er</sup> año se obtuvo una reducción de peso del 10.2% en el grupo tratado con *orlistat* vs 6.1% en el grupo tratado con placebo; en el 2<sup>o</sup> año se midió la recuperación de peso que fue superior en el grupo tratado con placebo (50% *orlistat* vs 70% placebo).

También se ha estudiado su eficacia en la diabetes mellitus tipo 2, en un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo con una duración de 57 semanas en pacientes con sobrepeso y diabetes tratados con una sulfonilurea, se evidenció una reducción de peso del 6.2% en el grupo tratado con *orlistat* vs 4.3% placebo; en relación a los niveles plasmáticos de lípidos y glucosa se mejoraron mas en el grupo tratado con *orlistat*. Por el momento no hay estudios comparativos directos con otros fármacos utilizados en la obesidad (fentermina y sibutramina).

Debido a su escasa absorción es poco probable que se produzca toxicidad sistémica, presentando reacciones adversas a nivel gastrointestinal relacionadas con su mecanismo de acción, tales como: heces grasas/oleosas, manchas oleosas procedentes del recto, aumento defecación y flatulencia con descarga fecal, entre otras. En algunos estudios se ha observado una mayor incidencia de cáncer de mama (5.9% más que con placebo), aunque ello debe confirmarse con otros estudios; para descartar su efecto sobre este tumor, se

está realizando un estudio a más largo plazo. También se encuentra relacionado a un teórico riesgo de cálculos biliares.

Esta contraindicado en síndrome de mala absorción crónica, colestasis, lactancia e hipersensibilidad. No se recomienda su uso durante el embarazo, insuficiencia renal o hepática, niños y ancianos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Pesetas
Orlistat	360	573

(\*) = No se puede comparar con ningún otro.

## CONCLUSIONES

El *orlistat* representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la obesidad, siendo el primer fármaco que reduce peso sin afectar el apetito y con implicaciones metabólicas (lípidos, glucosa) importantes. Sin embargo, se ha visto que la reducción de peso se debe en un 60-70% a la dieta y el resto al fármaco, por lo que su utilidad real es bastante relativa. En las indicaciones se especifica que sólo se iniciará el tratamiento en el caso de no

conseguirse una disminución media de peso sólo con la dieta y, se aconseja abandonarlo sino se ha perdido el 5% del peso inicial en 12 semanas.

Puede constituir una alternativa en la obesidad que no responde a otras medidas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex, Inc. Denver, Colorado. Vol. 100 (1999). Drug Evaluation Monograph of :”Orlistat”.
- Reddy P, Moses SS. Focus on orlistat. A non – systemic inhibitor of gastrointestinal lipase for weight reduction in the management of obesity. *Formulary* 1998; 33:943-959.
- McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998; 56:241-249.
- Sjöström L, Rissanen A, Anderen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352:167-172.
- Ficha técnica e Informe de Evaluación de la especialidad XENICAL® .MºSanidad y Consumo (1999).