

INFORME ESTÀNDARD

LEVOSULPIRIDA

Nom comercial: PAUSEDAL	Laboratori fabricant: Laboratoris Alter SA
Composició: comprimits 25 mg	Fàrmac comparador: metoclopramida
Qualificació del CANM: No suposa un avenç terapèutic	Data de revisió: març de 2004

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. Indicacions aprovades:

Tractament de la dispèpsia funcional del tipus dismotilitat en aquells pacients que no responguin a les mesures higienicodietètiques¹.

2. Mecanisme d'acció:

Levosulpirida (levoenantiòmer de la sulpirida) és un antagonista selectiu dels receptors perifèrics D₂ de la dopamina. També presenta un efecte agonista moderat de la serotonina. Això li confereix una activitat procinètica gàstrica i afavoridora de la motilitat i el trànsit intestinal.

3. Dades farmacocinètiques^{1,2}:

Absorció i distribució: després de l'administració oral s'obté una concentració màxima (C_{màx.}) a les 3 h. El temps de semivida d'eliminació és aproximadament de 4,3 h. No es metabol·litza en humans i s'elimina preferentment per via renal.

4. Posologia i forma d'administració:

La dosi diària recomanada és de 25 mg, cada 8 hores, per via oral.

Per a la seva correcta administració s'ha de prendre almenys 20 minuts abans de les menjades.

La durada habitual del tractament és de 4 - 8 setmanes, tot i que no es disposa d'assaigs clínics amb una durada superior als 30 dies. La durada del tractament pot adequar-se en funció de l'alleujament dels símptomes i la remissió del quadre clínic. No es recomana prendre el tractament de forma permanent.

5. Dades d'eficàcia:

Les dades d'eficàcia dels tractaments farmacològics en la dispèpsia funcional provenen generalment d'estudis de qualitat baixa, que barregen diagnòstics [malalties per reflux gastroesofàgic (MRGE), dispèpsia no investigada, etc.] i en els quals es produeix una elevada resposta al placebo (60 %)³.

Tots els estudis són de curta durada (28 dies), tot i la cronicitat d'aquesta patologia.

S'han localitzat set estudis⁴⁻⁷ (aleatoris, doblement cecs) amb comparador actiu (tres vs domperidona, un vs sulpirida racèmica, un vs metoclopramida, un vs cisaprida i un vs domperidona i metoclopramida) sobre la seva eficàcia en la dispèpsia funcional. Els estudis d'eficàcia com a antiemètic o altres patologies no han estat considerats.

Sis d'aquest estudis s'han dut a terme en mostres molt petites (menors a 50 pacients) i són de qualitat i resultats variables (vegeu la taula-resum dels estudis).

L'estudi de Coraza et al⁵ és un assaig clínic aleatori, doblement cec, amb grups paral·lels en una mostra de 1.298 pacients diagnosticats de dispèpsia funcional (amb exclusió endoscòpica de malaltia orgànica) dels quals van ser inclosos en l'anàlisi final un total de 1.210. Els pacients van ser assignats a 4 grups de tractament: levosulpirida (408), domperidona (227), metoclopramida (174) i placebo (401). L'eficàcia es va mesurar el dia 10 i el 28 amb una bateria de 10 símptomes. La valoració de la impressió subjectiva del pacient es va mesurar amb una escala visual analògica (0 - 100) i la valoració de l'investigador es va dur a terme segons una puntuació de 0 a 3 per a cada símptoma: 0 = absent, 1 = lleu, 2 = moderat, 3 = greu (escala de 0 - 30 punts).

Els pacients de tots els grups van millorar significativament. Levosulpirida va ser millor ($p < 0,01$) que la resta de tractaments en la valoració global del pacient i de l'investigador.

Diferències*	SEGONS ELS PACIENTS				SEGONS ELS INVESTIGADORS			
	LS	DO	MET	PLAC	LS	DO	MET	PLAC
T0-T10	30,2	24,4	23,7	20	7,2	6	5,9	5,4
T0-T28	44,9	36,8	37,7	31,5	9,6	8,3	8,4	7,7

* Avaluació global dels símptomes segons pacients i investigadors

En la valoració per separat dels símptomes la levosulpirida va ser millor que la resta d'alternatives ($p < 0,01$) en els símptomes de piroisi, sensació de plenitud i dolor epigàstric, encara que la rellevància clínica de les diferències resulta de difícil avaluació pel fet de tractar-se d'impressions subjectives i en un termini molt curt.

6. Dades de seguretat:

Les dades disponibles¹ provenen de 840 pacients amb dispèpsia funcional inclosos en els assaigs clínics. La incidència global fou de l'11 % encara que només el 0,9 % van haver d'abandonar el tractament per aquest motiu.

Reaccions adverses⁴

Aproximadament entre l'1 % i el 10 % dels pacients han presentat reaccions adverses; les més freqüents són: somnolència, sedació, tensió mamària, alteracions menstruals, galactorrea i ginecomàstia.

També s'han notificat com a freqüents (ronquera, rampes abdominals, augment de pes, hipersalivació, insomni, restrenyiment, vertigen i fatiga).

Encara que poc freqüent, pot observar-se un augment dels nivells plasmàtics de prolactina, tot i que les manifestacions clíniques associades (ginecomàstia, galactorrea, alteracions menstruals) es manifesten ocasionalment. Aquests efectes són reversibles en reduir la dosi o interrompre el tractament.

Fins avui, no s'han descrit casos de reaccions extrapiramidals, ni d'allargament del QT^{1,4} a l'electrocardiograma.

Contraindicacions i precaucions¹

Contraindicada en cas de:

- Hipersensibilitat o intolerància coneguda al principi actiu o a qualsevol dels seus excipients.
- Pacients amb historial conegut d'epilèpsia, estats maníacs i fase maníaca de pacients amb psicosi maníacodepressiva.
- No ha d'administrar-se quan l'estimulació de la motilitat gastrointestinal estigui produïda per hemorràgia gastrointestinal, obstruccions mecàniques o perforacions.
- Feocromocitoma (pot causar una crisi hipertensiva probablement a causa d'una alliberació de catecolamines).
- Mastopatia maligna, a causa de la possible relació entre l'efecte hiperprolactinèmic i l'aparició de displàsia mamària.
- Embaràs i període de lactància.

Precaucions:

- Pacients en qui un increment de la motilitat gastrointestinal pugui esdevenir perjudicial.
- Ha d'evitar-se el consum simultani d'alcohol.
- No s'han descrit efectes secundaris en les dosis recomanades, sobre la capacitat per conduir vehicles i utilitzar maquinària. De totes maneres, l'administració de dosis elevades pot produir somnolència i discinèsia al pacient, per tant, se li ha d'advertir que eviti conduir vehicles o utilitzar maquinària que necessiti una atenció especial.

Interaccions amb aliments i medicaments

Els efectes sobre la motilitat gàstrica poden ser antagonitzats per fàrmacs d'acció anticolinèrgica, narcòtica i analgèsica.

Es recomana especial precaució en cas d'administració conjunta amb fàrmacs que interfereixin en el sistema dopaminèrgic, ja que poden aparèixer reaccions adverses.

Intoxicació i tractament

No hi ha experiència clínica en casos de sobredosificació. No obstant això, basant-se en les dades d'estudis en animals, els símptomes esperats reflecteixen una exageració de les accions farmacològiques conegudes del fàrmac. Els símptomes

que poden ocórrer són: somnolència i possibles trastorns extrapiramidals. En aquests casos es recomana instaurar les mesures de suport adequades.

Utilització en grups especials

Embaràs i lactància: No es disposa d'estudis adequats i ben controlats en dones embarassades; la seva utilització en aquests casos només s'accepta en absència d'alternatives terapèutiques més segures.

D'altra banda, s'ignora si s'excreta en la llet materna i les possibles conseqüències per al nadó. Es recomana interrompre la lactància materna o evitar l'administració del medicament durant aquest període.

Nens: La seguretat i l'eficàcia de l'ús de levosulpirida no s'ha establert en aquest grup d'edat. Ús no recomanat.

Ancians: En els pacients d'edat avançada, la posologia ha de ser establerta pel metge, que ha de valorar el possible ajustament de dosis en aquells casos específics que ho necessitin.

Insuficiència renal: No és necessari ajustar la dosi.

Insuficiència hepàtica: No és necessari ajustar la dosi.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

1. Eficàcia: L'eficàcia de la levosulpirida en comparació amb altres fàrmacs indicats en la dispèpsia funcional és similar, tot i que en l'estudi² més nombrós hi ha una millora simptomàtica superior amb la levosulpirida.

En 5 dels 7 assaigs hi ha resultats equivalents o similars en l'avaluació global. En 4 assaigs hi ha diferències estadísticament significatives a favor de levosulpirida en més d'algun dels símptomes avaluats. La rellevància clínica de les diferències resulta de difícil vabració, pel fet de tractar-se d'impressions subjectives i en un termini molt curt.

CONCLUSIÓ: SIMILAR.

2. Seguretat: Les escasses dades de seguretat disponibles suggereixen un perfil de seguretat similar al de les alternatives, encara que falta més experiència sobre aquest tema.

La sedació ha estat l'efecte més freqüent, però es presenta en una incidència inferior que amb la metoclopramida. Com la domperidona, la sulpirida racèmica i la levosulpirida poden produir mastàlgia, canvis en la menstruació i galactorrea relacionats amb l'elevació de la concentració de prolactina. Fins avui, no s'han descrit casos de reaccions extrapiramidals, ni d'allargament del QT^{1,5} a l'electrocardiograma.

CONCLUSIÓ: SIMILAR

3. Pauta: La pauta és similar a la de les alternatives.

CONCLUSIÓ : SIMILAR

4. Cost:

Fàrmac	Dosi diària	Cost / dia (€)
Levosulpirida	25 mg/8 h	0,63 – 0,69
Metoclopramida	10 mg/8 h	0,06 – 0,24
Domperidona	10 mg/8 h	0,29 – 0,35
Cleboprida	0,5 mg/8 h	0,32 – 0,36
Cisaprida	10 mg/8 h	0,90 – 1,09

CONCLUSIÓ: SUPERIOR

5. Bibliografia:

1. PAUSEDAL®. Fitxa tècnica. Febrer de 2001.
2. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D, Melga P, Sciaba L, De Martini D, Mela GS. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1989-93.
3. Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, Innes M, Soo S, Barton P, et al. The management of dyspepsia: a systematic review. *Health Technology Assesment* 2000; 4: 1-203.
4. Corazza GR; Tonini M. Levosulpiride for dyspepsia and emesis. A review of its pharmacology, efficacy and tolerability. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 151-162.
5. Corazza GR, Bisgi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 317-323.
6. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N and Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-569.
7. Gatto G, Ricca T, Randazzo MA, Di Piazza S, Maringhini A, Trapani G et al. Clinical efficacy and safety of levosulpiride and domperidona in the management of chronic functional dyspepsia: a double-blind, randomized clinical trial. *Current Therapeutic Research* 1992; 51: 715-22.

6. Dictamen:

Continuar utilitzant el tractament actualment d'elecció per la seva similitud en termes d'eficàcia, seguretat, pauta i cost inferior respecte al nou medicament.

Taula resum d'estudis:

Autor	Any	Tipus d'estudi	Població	Tractament pautat	Mesura de resultat	Significació estadística
Corazza et al ⁽²⁾	1996	AC, DC, Multicentre	1.298	Levosulpirida 25 mg TID Domperidona 10 mg TID Metoclopramida 10 mg TID Placebo Durada: 4 setmanes	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Tots van produir una millora e.s. Levosulpirida va ser millor que les alternatives en la valoració del metge i el pacient i en els símptomes de pirosi, plenitud i dolor epigàstric.
Gatto et al ⁽⁷⁾	1992	AC, DC	40	Levosulpirida 25 mg TID Domperidona 20 mg TID Durada: 4 setmanes	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Equivalents en control de símptomes dispèptics. LS accelera el buidament gàstric més que DOM.
Mangiameli et al ^(*)	1994	AC, DC	50	Levosulpirida 25 mg TID Domperidona 10 mg TID Durada: 30 dies	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Equivalents en control de símptomes dispèptics i en el buidament gàstric i de la vesícula. LS superior en els símptomes de plenitud i dolor epigàstric.
Arienti et al ^(*)	1987	AC, DC	40	Levosulpirida 25 mg TID Domperidona 10 mg TID Durada: 30 dies	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	LS i DOM varen ser similars en el control de símptomes i en el buidament gàstric i biliar.
Macarri et al ^(*)	1991	AC, DC	50	Levosulpirida 25 mg TID Metoclopramida 10 mg TID Durada: 30 dies	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Als 7 dies LS va ser millor que MET en el control de símptomes. Als 30 dies van ser similars en eficàcia.
Tosi et al ^(*)	1992	AC, DC	50	Levosulpirida 25 mg TID Sulpirida racèmica Durada: 30 dies	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Equivalents en control de símptomes.
Mansi et al ⁽³⁾	2000	AC, DC	30	Levosulpirida 25 mg TID Cisaprida 10 mg TID Durada: 4 setmanes	Millora simptomàtica valorada pel pacient i el metge. Buidament gàstric. Buidament de la vesícula biliar.	Equivalents en control global de símptomes i en el temps de buidament gàstric i biliar. LS va ser millor en el control de les nàusees, vòmits i la sacietat.

(*) Recollits en la revisió de Corazza i Tonini⁽⁴⁾

AC: assaig clínic.

DC: doblement cec.

LS: levosulpirida.

DOM: domperidona.

MET: metoclopramida.

TID: *three times a day*, tres vegades per dia.