

LEVOSULPIRIDE

Levogastrol® comp 25 mg c/60
Pausedal® comp 25 mg c/60

PVP: 11,61 €
11,61 €

Laboratorio: Salvat
Alter

Solicitado por: ----- (Digestivo)

Fecha solicitud: 3/02/2015

para: Dispepsia con dismotilidad, reflujo gastroesofágico, antiemético.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 10/11/2015

- ☐ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☒ Se desestima para su uso en el HURH

Comentario: En la Guía Farmacoterapéutica del hospital se dispone ya de sulpiride (mezcla racémica de los dos enantiómeros) y de otros tres procinéticos (metoclopramida, domperidona y cinitaprida), que cubren las mismas necesidades terapéuticas. Los datos de eficacia y seguridad son muy limitados y el coste es superior al de los otros procinéticos.

GENERALIDADES¹⁻⁶

Levosulpiride es un enantiómero de sulpiride, benzamida que inhibe los receptores D2 dopaminérgicos, comercializado en Italia y España. La indicación terapéutica con la que está comercializado en España es dispepsia funcional tipo dismotilidad en pacientes que no respondan a las medidas higiénico-dietéticas, mientras que en Italia está indicado también en cefalea esencial, vómitos y náuseas y vértigo de origen central o periférico. El dossier que se presentó para su autorización en España incluía ensayos para otras indicaciones (depresión, esquizofrenia, trastornos somatomorfos, cefaleas, vértigo, náuseas y vómitos) que no se autorizaron al considerarse los estudios poco concluyentes. Cuando se comercializó en España en 2001, el sistema de información del SNS lo clasificó como fármaco con potencial terapéutico C (nula o muy pequeña mejora terapéutica), concluyendo que tiene "una eficacia modesta en la dispepsia funcional que por el momento no ha presentado ninguna ventaja evidente respecto a otros procinéticos (metoclopramida y domperidona) en el tratamiento de esta patología, siendo además más cara".

Sulpiride (la mezcla racémica que contiene los enantiómeros dextro y levo) está comercializado en España desde los años 70 como antipsicótico y la presentación genérica tiene las siguientes indicaciones autorizadas: Cuadros psicopatológicos diversos (neurosis, depresiones, somatizaciones neuróticas), trastornos psicológicos funcionales, síndromes psicósomáticos, psicoastenias, involución psíquica de la senectud, somatizaciones gastrointestinales y vértigos. El protocolo de Equivalentes Terapéuticos del CFyT del HURH propone la sustitución de levosulpiride por sulpiride a la dosis equivalente (25 mg por 50 mg), y dado que tiene distintas indicaciones a pesar de contener el mismo fármaco (mezcla racémica de D+L), si hubiera problema en la sustitución, se propone cambio por otro procinético, como metoclopramida o domperidona. También se dispone en el hospital de cinitapride, un procinético inhibidor de recaptación de serotonina.

La dispepsia se define de acuerdo a los criterios de Roma III como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: plenitud postprandial, saciedad precoz (síndrome de distress posprandial) ó dolor epigástrico. Es una patología muy común que puede afectar al 25% de la población y tiene una patofisiología heterogénea. En el 25% de los casos hay una causa orgánica subyacente (úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico, dolor biliar, inducido por fármacos...) pero en el 75% no se encuentra ninguna causa y se define como funcional. El tratamiento es controvertido y en caso de ser necesario es sintomático. En España se ha editado una guía práctica del tratamiento de la dispepsia y dentro del apartado de dispepsia funcional, hace una recomendación fuerte a favor de medidas higiénico-dietéticas y erradicación de *H. pylori* y una recomendación débil a favor del uso de procinéticos (evidencia baja) para pacientes con dispepsia funcional con predominio de saciedad y plenitud postprandial.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Sulpiride (Dogmatil®): mezcla racémica de dextro y levo sulpiride

Otros procinéticos: Metoclopramida (Primperan®), domperidona (Motilium®), cinitaprida (Cidine®).

ESTUDIOS COMPARATIVOS

Eficacia

Además de para el tratamiento de la dispepsia, levosulpiride se ha investigado en varias indicaciones más, como patologías psiquiátricas (depresión, trastornos somatomorfos o esquizofrenia), vértigos y como antiemético en pacientes oncológicos⁷⁻¹⁰.

Para el tratamiento de la dispepsia funcional se han localizado 5 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, dos de ellos frente a placebo y tres frente a tratamiento activo¹¹⁻¹⁵. Todos son de corta duración (entre 3 y 8 semanas) y realizados en centros italianos o españoles. El mayor ensayo, publicado en italiano, incluye a 1.298 pacientes y los aleatoriza a cuatro brazos: levosulpiride, domperidona, metoclopramida o placebo¹⁴. En el resumen se indica que se observó mejoría en la sintomatología en todos los brazos a las 10 y 28 días y que esta mejoría fue superior en el grupo de levosulpiride, pero los resultados aparecen sin cuantificar en el resumen.

Frente a cisapride hay dos ensayos, uno cruzado a 4 semanas que incluye a 30 pacientes y otro con dos brazos paralelos a 8 semanas que incluye a 140 pacientes¹¹⁻¹². El ensayo cruzado no observa diferencias entre ambos tratamientos en el vaciado gástrico ni en una escala global de síntomas y destaca diferencias a favor de levosulpiride en síntomas individuales, como náuseas, vómitos y saciedad precoz¹². El ensayo clínico paralelo con 140 pacientes no encuentra diferencias significativas entre ambos tratamientos, ni en la escala global de síntomas (disminución del 79,9,% vs 71,3% con levosulpiride frente a cisaprida), ni en síntomas individuales ni en calidad de vida¹¹.

Seguridad

Los datos de seguridad incluidos en la ficha técnica de levosulpiride son muy limitados¹ y no menciona algunos riesgos descritos en la ficha técnica italiana², como riesgo de eventos tromboembólicos, síndrome neuroléptico maligno y prolongación del intervalo QT. Las reacciones adversas que aparecen en ficha técnica con frecuencia >10% son: ronquera, dolor abdominal, hipersecreción salivar, estreñimiento, incremento de peso, insomnio, vértigo y fatiga y con frecuencia entre el 1-10%: somnolencia, sedación, trastornos menstruales, galactorrea y ginecomastia.

Respecto a los resultados comparativos de seguridad frente a otros fármacos en los ensayos clínicos, el resumen del ensayo clínico con mayor número de pacientes (1.298) no diferencia la frecuencia en los distintos grupos (levosulpiride, metoclopramida o placebo)¹⁴. Sólo menciona que son similares (12-20%) y que incluye galactorrea, tensión mamaria y cambios menstruales. En el ensayo frente a cisapride¹¹ que incluye a 140 pacientes, la incidencia de efectos adversos fue numéricamente superior con levosulpiride que con cisaprida (18,8% vs 11,3%), aunque se indica que más pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos con cisaprida (10) que con levosulpiride (3). Los efectos más frecuentes con levosulpirida fueron amenorrea (4), galactorrea (5) y tensión mamaria (2).

Hay casos publicados de reacciones extrapiramidales asociados al uso de levosulpirida¹⁶⁻¹⁹. En una serie coreana con 132 pacientes con trastornos del movimiento inducidos por fármacos se identifican a 91 pacientes en tratamiento con levosulpiride¹⁷. Hay un caso publicado de taquicardia ventricular por prolongación de intervalo QT en una paciente en tratamiento con citalopram, que comienza tratamiento con levosulpiride²⁰.

COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste comparativo de levosulpiride respecto a la forma racémica sulpiride y a los diferentes procinéticos disponibles en el hospital. Debido a que es un fármaco de uso predominantemente ambulatorio se presenta el coste a PVP y de acuerdo a la duración del tratamiento indicado en ficha técnica (4-8 semanas).

	Pauta	PVP (8 semanas)	Diferencia	
Levosulpiride	25 mg/8h	-----	Absoluta	Relativa
Sulpiride	50 mg/8h	-----	-----	-- %
Metoclopramida	10 mg/8h	-----	-----	-- %
Domperidona	10 mg/8h	-----	-----	-- %
Cinitaprida	1 mg/8h	-----	-----	-- %

El coste de levosulpiride es entre un --% y un --% superior al de otros procinéticos y un --% superior a la de sulpiride. El impacto presupuestario de la introducción de otro procinético en el HURH sería muy pequeño, ya que el precio unitario de estos fármacos es bajo (precio neto/comp de ---- € para metoclopramida ----- € para domperidona, ---- € para cinitaprida y ---- € para levosulpiride) y el consumo anual total de estos fármacos es de sólo unos --- €.

CONCLUSIONES

- Levosulpiride está clasificado como fármaco con potencial terapéutico C (nula o muy pequeña mejora terapéutica) y “eficacia modesta en la dispepsia funcional que por el momento no ha presentado ninguna ventaja evidente respecto a otros procinéticos (metoclopramida y domperidona) en el tratamiento de esta patología, siendo además más cara”.
- Los datos disponibles de eficacia y seguridad en los ensayos clínicos publicados comparativos frente a otros procinéticos son muy limitados. El ensayo con mayor nivel de evidencia (con 1.298 pacientes incluidos y cuatro brazos de tratamiento) está publicado en italiano y en el resumen no se cuantifica la eficacia ni la seguridad.
- El coste de levosulpiride es entre un --% y un --% superior al de otros procinéticos.
- Las necesidades terapéuticas para el tratamiento de la dispepsia, o de otras indicaciones por trastorno de la motilidad gástrica, ya están cubiertas en el HURH por otros tres procinéticos (metoclopramida, domperidona y cinitaprida) y además se dispone de de sulpiride (forma recémica levo y dextro).

REFERENCIAS

1. Levogastrol®. Ficha técnica.
2. Levidomed® 25 mg compresse. Riassunto delle caratteristiche del prodotto En: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003263_043005_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
3. Sulpiride Kern®. Ficha técnica.
4. Cuesta MT, martinez de la Gándara MT. Nuevos principios activos 2001 (2ª parte). Información Terapéutica del SNS. 2002 vol 26: 53-54. En <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200202-03.pdf>
5. Longstreth GF et al. Functional dyspepsia in adults. Uptodate (Topic 19 Version 21.0, last updated: Aug 24, 2015) En : <http://www.uptodate.com/contents/functional-dyspepsia-in-adults>
6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: asociación española de gastroenterología, Sociedad española de Medicina de Familia y comunitaria y centro cochrane iberoamericano; actualización 2011. En: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_519_dispepsia_compl.pdf
7. Mucci A, Nofe G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. Pharmacol Res. 1995 Feb;31(2):95-101. Review. PubMed PMID: 7596960.

8. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 1995 Oct;10(7):521-6. PubMed PMID: 8537694.
9. Sabbatini R, Federico M, Baldini L, Barbieri F, Maiolo MT, Silingardi V. A randomized, double-blind, cross-over study comparing a levosulpiride-based and a metoclopramide-based combination in the prevention of ProMECE-CytaBOM-induced emesis. *Haematologica.* 1995 Sep-Oct;80(5):416-20. PubMed PMID: 8566881.
10. Altamura AC, Di Rosa A, Ermentini A, Guaraldi GP, Invernizzi G, Rudas N, Tacchini G, Pioli R. Levosulpiride in somatoform disorders: A double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2003;7(3):155-9. doi: 10.1080/13651500310001833. PubMed PMID: 24922181.
11. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastián JJ, Patón C. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Apr;2(4):301-8. PubMed PMID: 15067624.
12. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 May;14(5):561-9. PubMed PMID: 10792119.
13. Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med.* 1998 Feb;13(1):15-21. PubMed PMID: 9538626; PubMed Central PMCID: PMC4531935.
14. Corazza GR, Biagi F, Albano O, Bianchi Porro G, Cheli R, Mazzacca G, Miglio F, Naccarato R, Quaglini D, Surrenti C, Verme G, Gasbarrini G. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol.* 1996 Jul-Aug;28(6):317-23. PubMed PMID: 8891846.
15. Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, Maconi G, Sottili S, Van Thiel DH, Gasbarrini G. The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Dec;8(6):631-8. PubMed PMID: 7734028.
16. Garg S, Goyal N, Sinha VK. Levosulpiride-induced rabbit syndrome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013 Mar;47(3):288-9. doi: 10.1177/0004867412460104. Epub 2012 Sep 18. PubMed PMID: 22990430.
17. Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord.* 2009 Nov 15;24(15):2249-53. doi: 10.1002/mds.22805. PubMed PMID: 19795476.
18. Kim HJ, Cho JY, Cho YJ, Hong KS. Levosulpiride-induced resting orolingual tremor. *Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1700-1. doi: 10.1002/mds.22578. PubMed PMID: 19452563.
19. Mendhekar DN, Gupta N. Combination therapy of levosulpiride and lamotrigine associated with tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Feb;43(2):178-9. PubMed PMID: 19165957.
20. Agosti S, Casalino L, Bertero G, Burrone A, Brunelli C, Morelloni S. Citalopram and levosulpiride: a dangerous drug combination for QT prolongation. *Am J Emerg Med.* 2013 Nov;31(11):1624.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.030. Epub 2013 Jul 27. PubMed PMID: 23896010.