

FICHA TECNICA
DISLEP ®
Levosulpirida 25 mg
Comprimidos

Composición

Cada comprimido contiene:
Levosulpirida 25 mg
Excipientes c.s.

Clasificación terapéutica

Agente pro-cinético digestivo . Anti - emético y regulador de la motilidad intestinal.

Acción

Sulpirida es un derivado benzamídico ampliamente conocido y utilizado. Presenta una potente actividad antidopaminérgica. La forma racémica de la molécula es ampliamente utilizada por sus propiedades antipsicóticas y antieméticas, dependiendo de las dosis utilizadas.(Corazza, GR, 2000)

Estudios farmacológicos han demostrado que el enantiómero (-) de sulpirida es la forma activa del fármaco a nivel central, tanto en animales de experimentación como en el hombre. Fue demostrado por primera vez en 1979 que el sulpirida (-) es el enantiómero activo con acción en el metabolismo de dopamina (DA). Se han reportado en algunos trabajos científicos que sulpirida (-) estimula el volumen de dopamina en los sistemas nigroestriatales, mesolímbicos y mesocorticales (Tissari, AH, 1979). Además, el sulpirida (-), pero no el isómero (+), desplaza a dopamina (H3), de las membranas caudadas de rata (Spano, PF, 1979).

El principal mecanismo de acción de levosulpirida consiste en el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂, localizados preferentemente en la membrana pre-sináptica de las vías dopaminérgicas del cerebro y en el tracto gastrointestinal. Es sabido que la dopamina está involucrada en el control de la motilidad esofágica, mediante su acción sobre los receptores dopaminérgicos D₂ localizados en las estructuras neuronales excitatorias y músculo liso, la cual causa una reducción en el tono del esfínter esofágico bajo, tono gástrico y presión gástrica, así como también en la inhibición de la coordinación gastroduodenal.

La Dopamina también está involucrada en la emesis ya que es conocido el hecho de que los receptores D₂ activan la zona gatillador – quimiorreceptor (CTZ) en el área postremal del piso del cuarto ventrículo, originando impulsos eferentes hacia los centros medulares de vómito, los que provocan el inicio de éste. En el estómago, los receptores D₂ parecen mediar la inhibición de la

motilidad gástrica durante el vómito y náusea. Por lo tanto, los agentes antidopaminérgicos pro-cinéticos son agentes antieméticos efectivos, en especial para el tratamiento y prevención de la emesis inducida por la quimioterapia, náusea y vómito post-operatorio. Adicionalmente, estudios realizados en perros demostraron que l-sulpirida es considerablemente más eficaz que d-sulpirida para antagonizar la emesis debida a la apomorfina (Reina G., et al. Italian Brian Research Foundation Press 1979).

En humanos, l-sulpirida es capaz de bloquear totalmente los efectos de una dosis umbral de apomorfina, mientras que sujetos pretratados con d-sulpirida, presentaron náuseas, sedación y somnolencia, indicando que el isómero “d” antagoniza los efectos de la apomorfina con menor eficacia que el isómero “l”. (Corsini, G U, 1979).

A diferencia de la Metoclopramida, Levosulpirida actúa selectivamente sobre los receptores D₂, puesto que Metoclopramida ejerce actividad antidopaminérgica, tanto en receptores subtipo D₁ como D₂. Por otra parte, al igual que metoclopramida, Levosulpirida posee efectos agonistas moderados sobre los receptores 5-HT₄ (5-hidroxi-triptamina; 5 HT), propiedad que explica su acción pro-cinética (Tonini M., et al. Pharmacol Res. 1996). Los receptores 5-HT₄ se encuentran presentes en las neuronas colinérgicas del sistema nervioso entérico, sitios en que pueden inducir la liberación de acetilcolina, estimulando la motilidad y el tránsito intestinal. La activación de los receptores 5-HT₄ es el principal mecanismo a través del cual, Cisaprida, un derivado benzamídico sin propiedades antidopaminérgicas, ejerce su acción pro-cinética.

Toxicidad: l-sulpirida demostró presentar una toxicidad aguda inferior y una actividad mayor que el racémico y la forma dextro en los ensayos farmacológicos con animales (úlceras gástricas inducidas por stress y comportamiento estereotipado inducido por metamfetamina en ratas) (Montanaro, 1979).

La DL₅₀ aguda es de alrededor de 2500 mg/kg vía oral en ratas y ratones, siendo cercana a 1500 mg/kg en conejos, por igual vía.

La toxicidad subaguda y crónica, estudiadas en ratas y conejos en dosis de 250-300 mg/kg vía oral, no demostraron anomalías alguna. A dosis de 500-600 mg/kg, se apreciaron ligeros aumentos hacia valores patológicos de los tests hepáticos.

Los estudios realizados para comparar la toxicidad de los dos enantiómeros han demostrado que ésta no difiere significativamente (Montanaro, 1979).

Farmacocinética: La farmacocinética de l-sulpirida no difiere significativamente de la d-sulpirida en forma racémica. Estudios realizados en pacientes sanos han demostrado que dosis de 50 mg de levosulpirida se comportan similarmente a la forma racémica luego de su administración por vía I.V., I.M. u oral. La biodisponibilidad por vía oral es aproximadamente del 30 %. (Moro, E., 1990)

En el hombre, después de la administración I.V. de 50 ó 100 mg, la vida media del l-sulpirida es de aproximadamente 4,3 y 6,5 h y el clearance renal medio es de 213,5 y 240 mL/min, respectivamente. Cerca de un 65 % de la dosis se recupera como fármaco inalterado en la orina dentro

de 24 horas, luego de la administración i.v. de l-sulpirida. La principal vía de eliminación es la excreción renal , excretándose el fármaco inalterado por ésta..

Estudios clínicos: Estudios realizados con el fármaco, de tipo abierto, comparativo y multicéntricos, con sulpirida racémico, metoclopramida, cisaprida, domperidona, omeprazol, placebo, etc, en la supresión o reducción de efectos eméticos inducidos por quimioterapia así como sobre náuseas , vómitos y diversos síntomas de trastornos orgánicos y/o funcionales del tracto gastrointestinal, tales como dispepsia , tanto funcional como orgánica, gastroparesis diabética, esofagitis de reflujo, emesis , sea preventiva o curativa en post- cirugía, u otros tratamientos emetogénicos, han establecido el hecho que l-sulpirida es un fármaco eficaz y seguro (Martoni, A., 1981; Zanoboni, A., 1987; Guslandi,M., 1987, Corazza, 1996).

Numerosos estudios clínicos han sido conducidos en el curso de alrededor de 14 años, contándose con experiencia publicada en revistas científicas de una cantidad superior a los 2000 pacientes, la mayor parte de éstas consiste en estudios de fase III, dando prueba de la eficacia y seguridad de uso del fármaco en las indicaciones propuestas. Más aún, entre éstos se ha comprobado el hecho de que el fármaco, comparado con sulpirida racémica, ha presentado un perfil de tolerabilidad altamente mejorado. (Guslandi, M.,1993 ; Corazza, 2000). Adicionalmente, el fármaco no ha sido asociado con problemas de tolerabilidad presentados con la utilización de otros fármacos de este tipo, tales como metoclopramida o cisaprida, los que presentan respectivamente efectos extrapiramidales o prolongación de QT .

Se dispone, adicionalmente, de información de post- marketing, abarcando un período de cinco años, en los cuales se confirma la seguridad y eficacia del fármaco, habiendo sido utilizado en ese período por alrededor de 3.500.000 pacientes. (Di Padova, 1999).

Indicaciones

- Síndrome dis péptico de depleción gástrica retardada relacionada con factores orgánicos (gastroparesia diabética, neoplasia, etc) y/o funcionales (somatizaciones viscerales en sujetos ansioso- depresivos).
- Cefalea esencial : formas vasomotoras (hemicránea clásica, común, oftálmica, hemiplégica, clúster migrañoso) y formas musculotensivas.
- Vómitos y náuseas (post- operatorios o fármaco-inducidos)Vértigos de origen central y/o periférico.

Contraindicaciones

- DISLEP está contraindicado en pacientes con feocromocitoma porque puede causar una crisis hipertensiva probablemente debida a la liberación de catecolaminas por el tumor. Dichas crisis hipertensivas pueden ser controladas con fentolamina.
- DISLEP está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad o intolerancia al fármaco.
- No debe utilizarse en epilepsia, en estados maníacos ni en las crisis maníacas de las psicosis maníaco-depresivas. Por la posible correlación entre el efecto hiperprolactinémizante de la mayor parte de los fármacos psicótrópicos y las displasias mamarias, es oportuno no emplear DISLEP en sujetos que ya son portadores de una mastopatía maligna.
- No utilizar en embarazo comprobado o presunto, ni durante el período de lactancia.

Advertencias y/o precauciones

- No debe utilizarse el fármaco cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal puede ser nociva, como ser, en presencia de hemorragias gastrointestinales, obstrucciones mecánicas o perforaciones.
- No debe consumirse alcohol durante el tratamiento.
- Puesto que el uso del fármaco puede ocasionar somnolencia, debe advertirse a los pacientes de no conducir vehículos o manejar maquinarias delicadas durante el tratamiento.
- En tratamiento de pacientes ancianos, la posología debe ser establecida por el médico debiendo considerarse una posible reducción de la dosis.
- Debe advertirse a la paciente que el fármaco es excretado por la leche materna y, por lo tanto, su uso en este caso está contraindicado.

Interacciones : La asociación con psicofármacos requiere una especial precaución y vigilancia por parte de médico para evitar efectos indeseables imprevistos por interacciones.

Reacciones adversas

- En general, el fármaco es bien tolerado. Sólo en raras ocasiones, los efectos adversos han requerido de la suspensión del tratamiento.
- En tratamientos prolongados pudiesen aparecer algunos trastornos tales como: amenorrea, ginecomastia, galactorrea y alteración de la libido. Estas son reversibles y se atribuyen a la acción del fármaco sobre la funcionalidad del eje hipotálamo- hipofisis- gónadas, similar al presentado por algunos fármacos neurolepticos.
- El efecto adverso más frecuente es la somnolencia o sedación y, ésta es dosis.dependiente.

- Han sido reportados casos aislados de sequedad de la boca, agitación, y otros, especialmente en tratamientos de emesis inducida por fármacos, las que asimismo pudiesen ser atribuidas a la condición del paciente o su medicación concomitante.

Posología

Según indicación médica. En general, se recomienda administrar 1 comprimido (25 mg) 3 veces al día, antes de las comidas.

En tratamiento de pacientes ancianos, se recomienda ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente, el que eventualmente requerirá de dosis menores a las usualmente recomendadas.

Sobredosis

No han sido reportados trastornos extrapiramidales ni alteraciones del sueño a las dosis recomendadas. De producirse éstas, es suficiente con la interrupción de la terapia o adaptación de la dosis, dependiendo del caso y el criterio médico.

Presentación

- Venta: Envase conteniendo 20 comprimidos.

Bibliografía

Stanley, M y Rotrosen, J.- Advances in Biochemical Psychopharmacology, vol. 35. Raven Press, New York, 1982; Spano, P.F. y cols.- Sulpiride and other benzamides, Italian Brain Foundation Press, Milán, 1979; Miller, J. y cols.- Life Sci 1987; Mereu, G.P. y cols.- Electroencephal. Clin. Neurophysiol. , 1979 ; Forgione, A. y cols.- Arch. Med. Int., 1984.; Zanoloni, A. y cols.- Curr Ther. Res, 1987; Mangiamelli, A. y cols.- Clin. Ther. 1994 Feb, 144, (2) :107-14 ; Rossi, F. y col.- Pharmacol. Res. 1995 Feb, 31 (2): 81-94; Mansi, C. y cols.- Aliment. Pharmacol. Ther. 1995 Apr, 9 (2), 185-9.; Sabbatini, R. y cols.- Haematologica 1995 Sep-Oct 80 (5) 416-420 ; Corazza, GR y cols. Ital. J Gastroenterol 1996 jul-aug, 28 (6), 317-23; Melga, P y cols. Diabetes Care 1997 Jan, 20 (1) 55-8.; Song, CW y cols.- Korean J Intern. Med. 1998 Feb, 13 (1) :15-21; Mansi, C. y cols.- Aliment. Pharmacol. Ther. 2000 May, 14 (5), 561-9.