



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CIME

Centro de Información sobre Medicamentos



VERALIPRIDA: Información importante en cuanto a su seguridad

(Noviembre de 2006)

Caffaratti, M.; Lascano, V.; Briñón, M. C.

Introducción

La *veraliprida* es un fármaco procinético y antipsicótico del tipo de la ortopramida, que actúa bloqueando los receptores D2 de la dopamina.¹ Si bien esta indicada en el tratamiento de los sofocos o “calores” de la menopausia,² no corrige la hipoprogesterona y por tanto, no mitiga los síntomas producidos por la carencia de estrógenos, especialmente las manifestaciones vulvovaginales y óseas.¹

El tratamiento con *veraliprida* implica la aparición no solo de efectos adversos como galactorrea (1-9%), sino también efectos extrapiramidales (<1%) como parkinsonismo, discinesia, acatisia o rigidez muscular (Ver Anexo 1: Parkinsonismo secundario a fármacos).

Ante la aparición de síntomas extrapiramidales, debido a un desequilibrio en el balance de mecanismos dopaminérgicos en el estriado (núcleo caudado y putamen) de los ganglios basales, debería valorarse el binomio beneficio/riesgo del fármaco, que implica sólo un tratamiento sintomático en la menopausia.³

Farmacovigilancia

En junio de 2005, luego de que el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) recibiera diversas notificaciones de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (fundamentalmente depresión, ansiedad y síndrome de retirada) y de tipo neurológico (discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo, etc.), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, decidió suspender la comercialización de *veraliprida* en España.⁴

El mismo año la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) emitió en Argentina un comunicado, dando a conocer lo sucedido en España. Hasta el momento la ANMAT no ha tomado ninguna medida al respecto.^{5,6}

En febrero y septiembre de 2006, la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria y la Agencia Italiana del Fármaco, modificaron los prospectos de especialidades medicinales de *veraliprida*, con la siguiente información adicional resumida en los siguientes cinco puntos:^{7,8}

- 1- Las indicaciones terapéuticas de *veraliprida*, se han restringido al tratamiento de sofocos o “calores” asociados al síndrome menopáusico.
- 2- La duración del tratamiento debe estar limitada a 3 meses, con ciclos de no más de 20 días mensuales. La relación beneficio/riesgo debe ser evaluada regularmente antes de iniciar un nuevo ciclo.
- 3- Reacciones adversas como discinesia aguda y sintomatología extrapiramidal requieren la suspensión definitiva del tratamiento.
- 4- En casos poco frecuentes, se han observado síntomas de abstinencia (principalmente ansiedad y estados depresivos), al interrumpir el tratamiento o en el intervalo entre dos ciclos. En tal caso se aconseja retomar la terapia e ir reduciendo la dosis gradualmente hasta la definitiva suspensión.
- 5- Se incluye una nueva contraindicación relativa a la administración concomitante de *veraliprida* con neurolépticos antipsicóticos o neurolépticos antieméticos.

Es importante destacar finalmente que *veraliprida* no se comercializa en países de alta vigilancia sanitaria como Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Alemania, Nueva Zelanda o Suecia, por lo que la información sobre farmacovigilancia se suscribe a la mencionada anteriormente.

Información adicional sobre *veraliprida* ^{1,2,7,8}

Indicación terapéutica

Tratamiento de los sofocos o “calores” asociados a la menopausia.

Posología

La posología es de 100 mg por día durante un ciclo de 20 días, eventualmente repetir otro ciclo luego de un reposo terapéutico de 7-10 días con control estricto del médico. La duración del tratamiento no debe superar los 3 meses. Debe evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de iniciado un nuevo ciclo.

Contraindicaciones

Veraliprida está contraindicada en las siguientes circunstancias:

- Hipersensibilidad a *veraliprida*
- Hiperprolactinemia no funcional (microadenomas, adenomas hipofisarios a prolactina)
- Mastopatía fibrocística, displasia mamaria y neoplasia mamaria
- Feocromocitoma
- Porfiria aguda
- Enfermedad de Parkinson
- Asociación con levodopa y agonistas dopaminérgicos
- Asociación con neurolépticos antipsicóticos y neurolépticos antieméticos

Advertencias especiales

- *Veraliprida* puede producir reacciones adversas como discinesia aguda y sintomatología extrapiramidal. En estos casos se requiere la suspensión definitiva del tratamiento.
- *Veraliprida* no corrige la hipoestrogenia y por tanto, no mitiga los síntomas producidos por la carencia de estrógenos, especialmente las manifestaciones vulvovaginales y óseas.

Interacciones

Asociaciones contraindicadas

- Levodopa y agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisurida, pergolida, priribédil, pramipexol, quinagolida, ropinirol).
- Neurolépticos antipsicóticos
- Neurolépticos antieméticos

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol (Potencia el efecto sedativo de *veraliprida*).
- Fármacos que inducen hiperprolactinemia

Asociaciones a utilizar con precaución

- Antihipertensivos: aumenta el efecto de hipotensión ortostática.
- Fármacos depresores del SNC: como derivados de morfina, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, benzodiazepinas, baclofeno, talidomida, antidepresivos y ansiolíticos, clonidina y sus derivados:(aumentan el efecto de sedación de *veraliprida*). Debido a que *veraliprida* produce alteraciones de la vigilia y somnolencia, no se debe conducir vehículos, ni utilizar ningún tipo de maquinarias para evitar posibles accidentes.

Efectos adversos

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente a la transmisión dopaminérgica central. Las reacciones adversas más características son:

- Ocasionalmente (1-9%): galactorrea, principalmente durante el período premenopáusico, cuando la secreción endógena de estrógenos aún no está suprimida.
- Raramente (<1%): sedación, somnolencia, mastalgia y síntomas extrapiramidales, especialmente distonía aguda y diskinesia orofaríngea. El médico debe suspender el tratamiento inmediatamente, en el caso de que la paciente experimente algún episodio de mastalgia o galactorrea.

En casos poco frecuentes, se han observados síntomas de abstinencia (principalmente ansiedad y estados depresivos), al interrumpir el tratamiento o en el intervalo entre dos ciclos. En tal caso se aconseja retomar la terapia e ir reduciendo la dosis gradualmente hasta la definitiva suspensión.

Efectos adversos de la clase fármaco-terapéutica:

- Síndrome neuroléptico maligno
- Aumento del intervalo Q-T

Recomendaciones al momento de interrumpir el tratamiento con *veraliprida* ⁴

1. La interrupción del tratamiento con *veraliprida* deberá incluir, como medidas generales:

- Reducción paulatina de las dosis (por ejemplo, administrando el medicamento a días alternos durante 2 semanas).
 - Tranquilizar a la paciente con una explicación clara de que existen alternativas de tratamiento eficaces para cualquier síntoma que pudiera presentarse, para lo cual se realizará un seguimiento médico de todo el proceso.
2. Deberá prestarse especial atención a las pacientes en las que tras la interrupción del tratamiento aparezcan síntomas de depresión, ansiedad o ataques de pánico. Este medicamento, al ser una benzamida sustituida con actividad antidopaminérgica, podría haber enmascarando sintomatología ansioso-depresiva (más común, si se constata que su uso no está relacionado con sofocos de la menopausia, hay utilización crónica o sin descansos, o evidente automedicación).
 3. Ocasionalmente, también pueden persistir una vez finalizado el tratamiento otros tipos de efectos adversos propios de la *veraliprida* (por ejemplo, reacciones extrapiramidales). Su manejo terapéutico será el propio de estos cuadros de acuerdo con sus características clínicas, gravedad y evolución.

Anexo 1: Parkinsonismos secundarios

En la actualidad, los parkinsonismos más comunes son los producidos por fármacos con propiedades antidopamínicas: neurolépticos, antipsicóticos y antieméticos. Estos fármacos inducen parkinsonismo ya sea a través de una depleción de monoaminas presinápticas o bloqueando los receptores dopaminérgicos D₂ (por ejemplo las fenotiazidas).

Ciertos antagonistas del calcio (flunarizina, cinarizina), pueden producir también de modo esporádico un parkinsonismo reversible.

En general, los parkinsonismos secundarios asociados a una alteración de la parte presináptica del sistema dopaminérgico, mejoran con L-dopa. Ello no ocurre en los parkinsonismos en los que los receptores dopaminérgicos postsinápticos están alterados (por ejemplo: neurolépticos).⁹

Entre los fármacos capaces de inducir un Síndrome Parkinsoniano o agravar una Enfermedad de Parkinson se encuentran las benzamidas sustituidas (ortopropamidas) como Sulpiride, Alizapride, Remoxipride, Tiapride, Veralipride, Metoclopramida y Clebopride.¹⁰

*Síntomas de Parkinsonismo*¹¹

Los síntomas iniciales pueden ser leves y no específicos (tales como temblor, o sensación de que una pierna/pie está rígida o se está arrastrando).

- Rigidez muscular:
 - rigidez
 - dificultad para doblar brazos y piernas
- Postura inestable, encorvada, caída hacia adelante
- Dificultades con el movimiento:
 - pérdida del equilibrio
 - cambios de la marcha (patrón de marcha)
 - arrastrar los pies
 - movimientos lentos
 - dificultad al empezar a caminar, dificultad al iniciar cualquier movimiento voluntario
 - pasos pequeños seguidos de la necesidad de correr para mantener el equilibrio
 - congelación del movimiento cuando se detiene, incapaz de continuar el movimiento
- Dolores musculares y molestias (mialgia)
- Calambres y distonía
- Sacudidas, temblores (se pueden presentar en diferentes magnitudes o no presentarse):
 - pueden ocurrir descansando o en cualquier otro momento
 - pueden ser lo suficientemente severos como para interferir con las actividades
 - pueden ser peor cuando hay cansancio, se está excitado o estresado
 - puede presentarse frotamiento entre los dedos y el pulgar (temblor de rodaje de píldora)
- Cambios en la expresión facial:
 - reducción en la capacidad para mostrar expresiones faciales
 - cara con apariencia de "máscara"
 - mirada fija
 - anomalía en el movimiento de ojos (dificultad para mover los ojos hacia arriba y hacia abajo)
 - puede ser incapaz de cerrar la boca
- Cambios de voz y/o el habla:
 - hablar con lentitud
 - voz de bajo volumen
 - voz monótona
 - dificultad para hablar
- Dificultad para masticar o deglutir
- Pérdida de las destrezas motoras finas:
 - dificultad para escribir, la letra puede ser pequeña e ilegible

- dificultad para comer
- dificultad con cualquier actividad que requiera movimientos finos
- caídas frecuentes
- Puede ocurrir un leve descenso en la función intelectual

Síntomas que también se pueden observar o se pueden desarrollar:

- Depresión
- Confusión

Bibliografía

1. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España <http://www.cof.es/bot/> Búsqueda realizada el: 02/07/01
2. BIAM [en línea] Francia. Acceso:01/11/2006 Disponible en: <http://www.biam2.org/www/Sub2089.html>
3. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Boletín de la Tarjeta Amarilla (on-line) Acceso: 2/11/06. Disponible en: http://www.ife.uva.es/pdf/boletinesTA/boletinTA_14.pdf
4. Agencia Española del Medicamento (on-line) Madrid. España. Acceso:2/11/2006 Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/veraliprida.htm>
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso: 01/11/2006. Disponible: en: http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Consumidores/2005/veraliprida_consumidores.htm
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso: 01/11/2006. Disponible: en: http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Profesionales/2005/veraliprida_profesionales.htm
7. AIFA. Agencia Italiana del Fármaco. Información Importante de Seguridad. Agradil® (on-line) Acceso: 2/11/2006. Disponible en: http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.102833.1159969830357.pdf?id=111.98016.1159964800306
8. Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria. Information importante de pharmacovigilance concernant les principales modifications qui ont été apportées au RCP de la spécialité AGREAL®, gélule (véralipride) (on-line) Acceso : 02/11/2006. Disponible en : http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filltrpsc/rcp_agreal.pdf
9. Rozman, C. Medicina Interna. 13ª Edición. Madrid. España. Mosby. 1995
10. Parkinsonismo inducido por fármacos (on-line) Acceso: 02/11/2006. Disponible en: <http://www.neurosalud.com/pacientes/biblioteca/cap13.asp>
11. U. S. National Library of Medicine. Medline Plus Health Information. Drug Information. (on-line) United States of America. Acceso:2/11/06 Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000759.htm>