

**CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA**

Antiespasmódico

**COMPOSICION Y PRESENTACION**

**VIADIL GOTAS**, se presenta en frascos que contienen "X" ml

Cada 100 ml de la solución contiene:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Pargoverina clorhidrato | 0,500 g |
| Excipientes             | c.s.    |

**VIADIL GRAGEAS**, se presenta en envases por "X" comprimidos rec.

Cada gragea contiene:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Pargoverina clorhidrato | 5,00 mg |
| Excipientes             | c.s.    |

**VIADIL INYECTABLE**, se presenta en envases conteniendo "X" ampollas de 1 ml

Cada ampolla de 1 ml contiene:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Pargoverina clorhidrato | 5,00 mg |
| Excipientes             | c.s.    |

**INDICACIONES Y USOS**

Tratamiento de todos los síndromes viscerales, agudos o crónicos y cuyo principal componente es el espasmo muscular con asiento en cualquier porción del tracto digestivo o del aparato hepatobiliar, urinario o genital femenino.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

**Pargoverina Clorhidrato** es un agente bloqueante colinérgico. A este tipo de fármacos también se los designa como drogas anticolinérgicas o parasimpaticolíticas, dado que actuando sobre las células efectoras, inhiben las respuestas de éstas a la estimulación de las fibras colinérgicas posganglionares y a la acetilcolina, transmisor químico parasimpático.

Además, puede encuadrarse dentro de las drogas antimuscarínicas por inhibir la acción muscarínica de la acetilcolina.

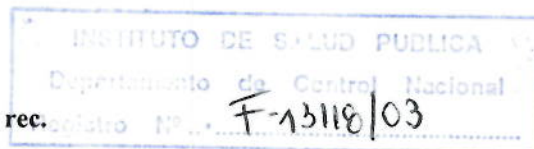
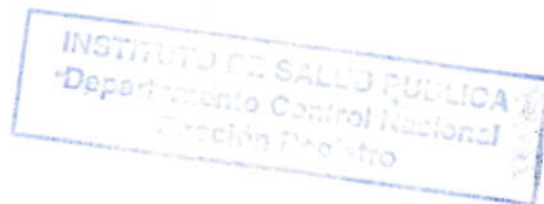
La actividad antimuscarínica implica dos tipos de acciones:

- La antiespasmódica o espasmolítica, en relación a la contracción del músculo liso visceral, en este caso, producida por acción muscarínica, y
- Antisecretoria, es decir, disminución de las secreciones glandulares.

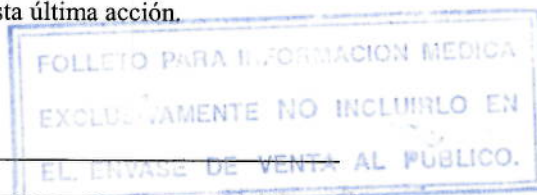
Con referencia a la acción espasmolítica del Pargoverina, la misma deriva no sólo de su actividad parasimpaticolítica(neurotrópica) sino también de la relajación directa inespecífica de la musculatura lisa(acción musculotrópica).

En realidad, en ambos casos, la acción es sobre la fibra muscular lisa y la diferencia reside en la especificidad y especialidad en la acción antagonista con las drogas agonistas o espasmogénicas. La acción espasmolítica musculotrópica deriva del antagonismo con las sales de bario ya que, éste se comporta como una droga espasmogénica musculotrópica en el sentido de que provoca la contracción de todo músculo liso cualquiera sea su innervación; en cambio, la acción espasmolítica neurotrópica se refiere al antagonismo específico con la acetilcolina en su acción muscarínica que es el transmisor químico de los nervios parasimpáticos.

Una de las ventajas más relevantes de pargoverina respecto de otros fármacos con similar actividad farmacológica consiste en que posee una potente acción musculotrópica, en relación a la acción anticolinérgica, por lo que presenta menores efectos colaterales derivados de esta última acción.



20 AGO 2003



## FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

La farmacocinética determinada en perros Beagles sigue un modelo Bicompartimental con una absorción rápida:  $T_{1/2 \text{ abs.}}$ : 0,3 – 0,4 hrs.;  $T_{1/2 \beta}$ : 5 – 8 hrs.; el Vd entre 52 y 106 l, y la Biodisponibilidad absoluta es de un 21 a 28%.

Estudios de fijación de proteínas plasmáticas en plasma humano revelan que el porcentaje unido es de un 92%.

Con el objeto de conocer la farmacocinética de esta droga en humanos se realizó el presente trabajo en base a un estudio clínico en 8 voluntarios sanos del sexo masculino.(los valores promedio del grupo son: edad: 25 años; Peso: 74,9 Kg; Talla : 1,77 mts.):

I.- cada voluntario fue inyectado con una dosis de 20 mg de Pargeverina por vía intravenosa(2 ampollas de 10 mg cada una). Se recogieron muestras de sangre venosa y tubos heparinizados a diversos tiempos

II.- cada voluntario sano ingirió una solución de 75 mg de Pargeverina(7,5 ml de solución al 1%)y de igual forma se recogieron muestras de sangre venosa heparinizada a diversos tiempos.

**De los resultados obtenidos se puede concluir que:**

01. Pargeverina presenta una cinética bicompartimental luego de la administración endovenosa: en este caso la fase de distribución muestra una vida media de 20 min. Y la de eliminación de 4 hrs. Aproximadamente(Estos valores fueron similares a los hallados en perros Beagle). EL Vd fue de 2 l/kg, un valor menor al encontrado en los perros, sin embargo, la relación  $K_{1/2} / K_{2/1}$  indica la tendencia de el paso al compartimento periférico que ya fuera observado en el estudio con los perros. El Clearance fue de 30 l/h aproximadamente que es un valor alto compatible con una biotransformación hepática. Lo cual se ha demostrado en estudios de perfusión de hígado aislado de rata.
02. Luego de la administración por vía oral en forma de solución, el fármaco alcanzó el nivel máximo plasmático a la hora, con un  $t_{1/2}$  de absorción de 0,2 hrs. Esta rápida absorción coincide con los valores bajos del t lag. Y con la pequeña diferencia que se observa en el MRT luego de la administración oral o endovenosa.

La concentración plasmática alcanzada en el pico fue de 150 ng/ml, mientras que la velocidad media de eliminación no difirió de la observada luego de la administración endovenosa.

La biodisponibilidad absoluta calculada por la relación de área y corregida por la dosis fue del 22%, valor totalmente similar al encontrado en el estudio preliminar realizado con perros.

## ESTUDIOS CLINICOS

Un ensayo clínico multicéntrico del tipo simple abierto sin grupo control, donde la dosis administrada fluctuó entre 10 a 30 mg con Pargeverina 10 mg en la forma farmacéutica de perlas a un universo de 106 pacientes adultos, de ambos sexos, que presentaban dolor abdominal de tipo cólico atribuible a alteraciones anatómicas o funcionales de vías biliares(N=32), intestino(N=56), pelvis renal y uréteres(N=11), y aparato genital femenino(N=7). Debido a que el carácter puramente sintomático de la medicación ensayada los resultados se valoraron según control del dolor en lapsos de tiempo preestablecidos, la necesidad de medicación de rescate, y por la incidencia de acciones colaterales indeseables. 92 de los pacientes (86,8%) respondieron al tratamiento. La respuesta terapéutica fue excelente, en particular, en dismenorreas, cólicos intestinales y biliares siendo regular en cólicos renales. Fueron excepcionales las acciones colaterales indeseables locales y o generales atribuibles con certeza a la dosis ensayada.(Mezzotero O; Soto A., Tobar J.C.)

En Otro estudio doble ciego se compara la eficacia y tolerancia de Sertal(Pargeverina) en dos niveles de dosis(5 mg y 10 mg), en el control sintomático inmediato de dolores cólicos de origen intestinal. De un total de 90 pacientes, se debió excluir a 2 pacientes por haber recibido psicofármacos dentro de las 2 horas previas lo que podría interferir con la aparición del dolor. Los 88 pacientes restantes fueron divididos en dos grupos, cada paciente recibió por vía intravenosa 1 ampolla de 2 ml conteniendo Pargeverina 5 mg(N= 24 con cólico biliar y N= 20 con cólico intestinal), y Pargeverina 10 mg(N= 25 con cólico biliar y N=19 con cólico



intestinal). El análisis de los valores observados con el test de Wilcoxon mostró que con ambas dosis se obtuvo disminución de la intensidad del dolor, pero el mayor descenso se produce con los 10 mg que permite alcanzar significancia estadística en todos los tiempos(basal, 15, 30 y 60 minutos de la inyección) de observación. Esto permite concluir que la eficacia de la dosis de 10 mg de Pargerverina es mayor y que la diferencia observada es significativa con un margen de error del 5%. Por último se debe mencionar que los efectos adversos no difieren significativamente entre los dos tratamientos. (Araujo AR)

### ESTUDIOS PRECLINICOS

Como se ha mencionado, Pargerverina Clorhidrato no sólo ejerce su acción actuando sobre los receptores muscarínicos, sino a través de una acción directa sobre el músculo liso. Es por eso que sus acciones suelen dividirse de la siguiente forma:

- a.- neurotópica: llámase así a la acción que deriva del bloqueo de los receptores muscarínicos.
- b.- musculotrópica: referida a la acción directa sobre la musculatura lisa visceral.

A través de ambas acciones, Pargerverina produce efectos antiespasmódicos o espasmolíticos, relajando el músculo liso visceral. La diferencia entre ambas acciones sobre la fibra muscular lisa reside en la especificidad con que la droga antagoniza los efectos de los agentes agonistas o espasmogénicos.

En estudios de tránsito intestinal realizados en ratas, utilizando goma arábica y carbón para medir el avance de la sustancia, se observó que a dosis 30 mg/kg de peso, el Propinox(Pargerverina) evidenció un efecto similar al de la atropina, a dosis de 1 mg/kg((58,22% y 60,15% de avance respectivamente). Estudiando la acción de ambos preparados frente al espasmo inducido por acetilcolina en intestino aislado de conejo, los resultados fueron similares a dosis de 330 gammas/100 cc y 0,2 gammas/100 cc(o sea, un 34,20 % y un 20,51% de inhibición respectivamente). A través de estos y otros estudios, se comprobó que el Propinox posee una acción neurotrópica anticolinérgica, de menor potencia que la atropina.

Sin embargo, los resultados fueron concluyentes cuando se valoró el efecto de Pargerverina y la Papaverina, frente al espasmo inducido por el cloruro de bario en el intestino aislado de conejo. Aquí pues, se valoró la acción musculotrópica de ambos agentes comprobándose que se necesitaron dosis de 576 y 4000 gammas por cada 100 cc respectivamente para producir efectos similares, lo cual evidenció una potencia 5,14 a 8,83 veces mayor para el primero. En intestinos aislados de cobayo la relación de dosis utilizada para igual efecto entre Pargerverina y la Papaverina fue de 0,74 a 1,0 indicando también la mayor potencia del primer compuesto.

La acción musculotrópica, fue además evidenciada en un estudio realizado sobre el intestino aislado de rata, donde se comparó la potencia relativa de la Pargerverina frente a la Butilbromuro de Hioscina, en cuanto a las acciones anticolinérgicas y musculotrópicas de ambos preparados. Los resultados fueron concluyentes, ya que demostraron que la potencia relativa fue de 0,51(0,29 - 0,89) para la acción anticolinérgica y un valor de 5,17 para la acción musculotrópica. Asimismo estudiando las potencias de ambas drogas en el intestino aislado de conejo, Propinox(Pargerverina), demostró poseer una potencia anticolinérgica de 0,16 frente al Butilbromuro de Hioscina, pero una acción musculotrópica 7,94 veces más potente.

En otros trabajos se evaluaron las acciones de Pargerverina y la Papaverina sobre el útero aislado de cobayo, estudiándose la potencia para antagonizar el espasmo del músculo uterino inducido por el cloruro de bario y la histamina. Estos trabajos comprobaron que la Papaverina fue 6,25 veces menos potente que la Pargerverina. En el parto ha sido descrito un acortamiento en el período de dilatación del cuello durante la administración de este fármaco.

Se han realizado estudios que evaluaron las acciones de Pargerverina, en territorios donde actúan en forma secundaria los agentes anticolinérgicos naturales y sintéticos, y a través de ello, producen los conocidos efectos colaterales. En el ratón por ejemplo, se realizaron estudios que valoraron la potencia relativa de la acción antisialogoga(Método de Richter) de la Atropina, Butilbromuro de Hioscina y Pargerverina. Los resultados demostraron una elevada acción antisialogoga para la primera(valor = 1), mucho menor para la segunda(0,027) e insignificante para el tercero(0,002). En el conejo( método volumétrico) asimismo, las potencias relativas de los tres compuestos respecto a la acción antisialogoga fue de 1; 3,46 y 0,007 respectivamente, demostrando también el menor efecto de Pargerverina.

Resultados similares se obtuvieron cuando se evaluó la acción de este fármaco sobre la secreción lagrimal en estudio comparativo con la atropina. Pargerverina fue mucho menos potente que la Atropina para disminuir la secreción lagrimal, siendo la  $DE_{50}$  de ambos 75 mg/kg y 1,40 mg/kg respectivamente.

Pargerverina sólo a dosis muy elevadas(>300 – 400 gammas cada 20 g de peso), modificó moderadamente los reflejos posturales y la respuesta pasiva. En cuanto al efecto ejercido en el perro, administrado el fármaco por vía endovenosa, no se observaron alteraciones de la presión arterial, electrocardiograma y frecuencia respiratoria con dosis acumulativas de hasta 16 mg por cada 10 kg de peso.

En dosis tan altas como 32 mg/kg de peso, se observó solo un ligero descenso de la tensión arterial con moderado aumento de la frecuencia respiratoria, pero con recuperación de ambos parámetros en menos de un minuto. Los autores de estos estudios señalan que cuando el producto se empleó a dosis equivalentes a las usuales en clínica humana, por vía endovenosa, no ejerció acciones sobre la presión arterial y la respiración.

Con respecto a la secreción gástrica, la Pargerverina la disminuye en menor proporción que los derivados de amonio cuaternario. La reducción del tono y la motilidad gástrica constituye una de las acciones fundamentales de este fármaco en especial y de los anticolinérgicos sintéticos en general, tal como se demostró en animales y en el hombre mediante estudios radiológicos o registrando la actividad motora por medio de balones. Se ha comprobado que en pacientes afectados de úlcera gastroduodenal o úlcera péptica, como consecuencia de la reducción tanto de la acidez gástrica como de la actividad motora anormal, los anticolinérgicos sintéticos logran aliviar el dolor. A nivel del tracto urinario, la actividad motora es inhibida y esto resulta evidente en el cólico renal, cuadro que logra ser controlado con esta medicación.

La acción ocular (midriasis, cicloplejía) es de por sí poco intensa para los anticolinérgicos cuando se administran para producir efectos sistémicos. Sin embargo, la metilscopolamina, isopropamida, metantelina y propantelina pueden ejercer leves y pasajeras acciones, las cuales son poco evidentes con Pargerverina(M.Litter). Se ha descrito además, que este principio activo produce a nivel de la córnea del conejo, una acción tipo anestésico local.

Es importante destacar que la Pargerverina posee una acción analgésica tal como se ha destacado en el ratón por el método de la plancha caliente y en el conejo con el método de la pulpa dentaria.

Se ha constatado la acción analgésica eficaz para Pargerverina a una dosis media de 27/kg de peso( $DE_{50}$ ), en ratones Rockland de ambos sexos por el método de las contorsiones(inyectando ácido acético al 3% intraperitonealmente).

#### **Toxicidad aguda**

Los estudios de toxicidad muestran que no resulta en un aumento o potenciación tóxica, ya que la  $DL_{50}$  de VIADIL, por vía oral en el ratón es de 405 mg/kg

#### **CONTRAINDICACIONES**

VIADIL está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a Pargerverina, glaucoma, retención urinaria por enfermedades prostáticas y estenosis pilórica. Embarazo y Lactancia(aunque no se ha detectado efecto embriotóxico y/o teratogénico a las dosis habitualmente sugeridas), por lo que la administración en estos casos es de exclusiva indicación médica.

#### **PRECAUCIONES**

Debido a la posibilidad de efectos anticolinérgicos, especialmente en pacientes sensibles o cuando se usan dosis elevadas, debe emplearse con precaución en pacientes con predisposición a la obstrucción intestinal o urinaria.

**Teratogenicidad.** Las experiencias realizadas para la toxicidad especial no han evidenciado potencial teratogénico para Pargerverina.



**Carcinogénesis.** Los estudios no han demostrado actividad carcinogénica.

**Mutagénesis.** Las experiencias realizadas no han revelado potencialidad mutagénica.

**Embarazo.** Los estudios toxicológicos preclínicos y el uso general durante muchos años no han evidenciado efectos teratogénicos. Sin embargo, debe evitarse el uso de medicamentos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto cuando el beneficio potencial para la madre supera los riesgos potenciales para el producto de la concepción.

**Lactancia.** No se dispone de estudios que investiguen la posible aparición de Pargeverina en la leche materna, por lo que Pargeverina no debe ser administrada durante la lactancia.

En caso de considerarse esencial para la madre debe evaluarse la posibilidad de interrumpir la lactancia.

**Uso pediátrico.** Aunque no existen reportes de efectos adversos en este grupo de pacientes, Su uso debe ser bajo estricto control e indicación médica.

**Gerontes.** Administrar con precaución dado que podría existir el riesgo de precipitar un glaucoma no diagnosticado.

**Dientes.** Dado que no modifica la secreción salival a la dosis recomendadas no presenta los inconvenientes de fármacos con efectos anticolinérgicos.

## ADVERTENCIAS

En estudios clínicos con dosis de hasta 30 mg por vía intravenosa se ha observado sequedad bucal, por lo que será necesario tener presente este evento cuando se emplean dosis elevadas.

## REACCIONES ADVERSAS

VIADIL es generalmente bien tolerado. En pacientes particularmente sensibles o con la administración de dosis elevadas, puede aparecer sequedad bucal o constipación, modificables mediante un ajuste posológico.

## INCOMPATIBILIDAD

VIADIL no debe asociarse con fármacos anticolinérgicos o que posean efectos anticolinérgicos y con gastroquinéticos.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las siguientes interacciones han sido seleccionadas en base a su potencial significado clínico.

### i. Posibles interacciones de Pargeverina y la combinación con alguna de los siguientes fármacos.

**Antiácidos o antidiarreicos adsorbentes.** La administración simultánea de Pargeverina con estas sustancias podría reducir la absorción de esta última, reduciendo la efectividad terapéutica, por lo que es preferible que a la administración oral las separe un espacio de 2 a 3 horas.

**Anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica.** Tales como antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO); antihistamínicos h1, excepto astemizol, cetirizina; loratadina y terfenadina; quinidina; neurolépticos; benzotropina; beperidina; budizina; carbamazepina; clozapina; ciclizina; ciclobenzaprina; digoxina; disopiramida; dronabinol; etopropazina; loxapina; maprotilina; meclizina; olanzapina; oxibutinina; fenotiazina; pimoza; procainamida; prociclidina; tioxantenos; trihexifenidilo. En estos casos podría producirse una sumatoria de efectos, los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad dado que podrían instalarse problemas gastrointestinales, tales como íleo paralítico.

**Antimiasténicos:** su empleo concurrente puede producir una reducción de la motilidad intestinal, por lo que se recomienda tener precaución. Si bien la atropina puede reducir o prevenir el efecto muscarínico, su empleo concurrente no es recomendable, no obstante ser los efectos muscarínicos los primeros signos de sobredosis de los antimiasténicos y por lo tanto la atropina los puede enmascarar impidiendo reconocer tempranamente una crisis colinérgica.

**Ciclopropano.** No existe experiencia documentada con la asociación de este anestésico por lo que no se recomienda su uso concurrente.

**Haloperidol y Bromperidol.** La efectividad antipsicótica de estos fármacos podría ser disminuida en pacientes esquizofrénicos

**Ketoconazol.** No existe experiencia documentada que demuestre que Pargeverina pueda interferir la absorción del Ketoconazol. Sin embargo, si su administración es necesaria, es conveniente dejar pasar 2 horas desde la dosis de Ketoconazol y luego administrar Pargeverina.

**Metoclopramida.** Su empleo concurrente puede antagonizar los efectos de Pargeverina sobre la motilidad gastrointestinal.

**Analgésicos opioides(narcóticos).** Su empleo concurrente puede inducir un incremento de los riesgos de una constipación severa, que puede llegar a un íleo paralítico, y/o retención urinaria.

**Cloruro de potasio.** No existe información adecuada por lo que se recomienda su asociación.

**Test de secreción gástrica.** Su empleo concurrente podría antagonizar los efectos de la pentagastrina y de la histamina en la evaluación de la secreción ácida gástrica, por lo que no sería recomendable administrarla en las 24 horas previas a la realización de este test.

**Alimentos.** La absorción de Pargeverina no es modificada por los alimentos.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

**VIADIL GOTAS,** salvo indicación médica especial:

**Adultos y niños mayores de 12 años:** 20 a 40 gotas, 3 a 5 veces por día

**Niños de 1 a 12 años:** 2 gota por cada año de edad., 3 a 5 veces por día.

**Lactancia y niños de hasta 2 años:** 2 a 4 gota, 3 a 5 veces por día.

**VIADIL GOTAS** puede incorporarse para su administración a la mamadera, agua, bebidas sin alcohol, etc..

**VIADIL GRAGEAS,** salvo indicación médica especial

**Adultos y niños mayores de 12 años:** 1 ó 2 grageas 3 a 5 veces por día.

**VIADIL INYECTABLE,** salvo indicación médica especial

**Adultos :** 1 a 4 ampollas diarias, indistintamente inyectadas por vía intravenosa o intramuscular. En caso necesario pueden inyectarse 2 ampollas juntas sin inconveniente alguno.

## SOBREDOSIFICACION

No se conocen las manifestaciones clínicas de la sobredosis de **VIADIL**. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingestión, de la cantidad de droga ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el médico decidirá la realización o no del tratamiento de rescate: evacuación gástrica(emesis o lavado gástrico. Administración de carbón activado solo para las formas orales), control clínico estricto y un tratamiento de los posibles síntomas anticolinérgicos y medidas de soporte. La hemodiálisis posiblemente carezca de valor debido a la elevada unión a proteínas del Pargeverina.

Ante cualquier eventualidad de una intoxicación, se debe concurrir al establecimiento Hospitalario más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.





## BIBLIOGRAFIA

- 1°. USP DI, 1997, pág.215- 231, 17<sup>th</sup> Edition .
- 2°. Ortí E. Propinoxato. Estudio: Análisis de la unión a subpoblaciones de receptores muscarínicos del cobayo. Instituto de Farmacología y Toxicología. 1991; pág. 1-8.
- 3°. Ortí E. R-164-Propinoxato. Estudio: Análisis de la inhibición de la unión de (<sup>3</sup>H) Verapamil al canal cálcico de músculo esquelético de cobayo. Instituto de Farmacología y Toxicología. 1992; pág. 1-7.
- 4°. Silingardi C.A. , Pico J.C., y Baitrocchi R.L. Asoc. Arg. Farmac. Exp., XXI reunión Anual, 1989.
- 5°. Levine R.R., y Birdsall N.J.M. Subtypes of Muscarinic Receptors IV. Trends Pharm. Sci 1989(Suppl)
- 6°. Propinox(R-164). Acciones sobre el organismo. Departamento de Farmacología y Toxicología. LAPLEX S.A. Director Dr. J.C. Pico. Buenos Aires – Argentina
- 7°. Anonymus. Pargerverine. USP Dictionary of USAN and International Drug Names 1998; 550-51
- 8°. Mezzotero O., Soto Arriagada A., Tobar JC. Ensayo Clínico con Propinox(10 mg) perlas en dolor cólico abdominal. Prend. Méd. Argent. 1995; 82: 428 – 433.
- 9°. Araujo AR. Sertal(Propinox(Pargerverina)) 5 mg versus Sertal 10 mg en cólicos intestinales Sanatorio Panamericano, Provincia de Buenos Aires. Argentina. 1987.

