NOVOPRAMIL® 10

VARDENAFIL 10 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Vardenafil (Equiv. a 11,85 mg de Vardenafil

Monoclorhidrato trihidrato).............................................................10 mg.

Excipientes............................................................................................c.s.p.

NOVOPRAMIL® 20

VARDENAFIL 20 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Vardenafil

(Monoclorhidrato trihidrato).............................................................20 mg.

Excipientes............................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

La erección del pene es un proceso hemodinámico basado en la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y las arteriolas asociadas. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico (ON) desde los terminales nerviosos del cuerpo cavernoso que activa la enzima guanilato ciclasa, lo que resulta en un aumento del nivel del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) en el cuerpo cavernoso. Por su parte, esto desencadena la relajación del músculo liso, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo en el pene. Por inhibición de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso, Vardenafil potencia el efecto del ON endógeno que, por estimulación sexual, es liberado a nivel local en el cuerpo cavernoso. En consecuencia, el Vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

Absorción: Vardenafil se absorbe rápidamente luego de la administración oral. La Cmáx se alcanza, tempranamente, a los 15 minutos; el 90% de los casos la Cmáx se alcanza dentro de los 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) de la dosis oral en ayunas. Debido al elevado efecto de primer paso, el promedio absoluto de la biodisponibilidad oral es alrededor del 15%. Luego de la dosis oral de Vardenafil, el ABC y la Cmáx aumenta casi proporcionalmente al rango de la dosis administrada (5-20 mg). Cuando Vardenafil es ingerido con alimentos con alto contenido graso (57% de grasas), el rango de absorción se reduce con un aumento en la media del Tmáx de 60 minutos y una reducción promedio en la Cmáx del 20%. El ABC de Vardenafil no es afectada. Luego de una comida normal (que contenga 30% de grasas) los parámetros farmacocinéticos de Vardenafil (Cmáx, Tmáx y ABC) no fueron afectados. Basados en estos resultados, el Vardenafil puede ser ingerido con o sin alimentos.

Distribución: El promedio estable del volumen de distribución (Vss) para Vardenafil es 208 litros, indicando la distribución dentro de los tejidos. Vardenafil y su principal metabolito circulante (M1) tienen una alta unión a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95% para la droga madre o el M1). Esta unión a las proteínas es reversible e independiente de las concentraciones totales de la droga. Basado en mediciones de Vardenafil en semen de sujetos sanos, 90 minutos después de la dosis, no más del 0,00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo: Vardenafil es metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C9. La vida media promedio de eliminación es de alrededor de 4-5 horas. En humanos, el principal metabolito circulante (M1) resulta de la desacetilación de la mitad piperazínica del Vardenafil, y está sujeto a un metabolismo posterior. La vida media de eliminación plasmática del metabolito M1 es aproximadamente de 4 horas, comparable con la droga madre. Parte del M1 está en forma de su conjugado glucurónido (ácido glucurónico) en la circulación sistémica. La concentración plasmática del M1 no glucuronizado es de alrededor del 26% del compuesto madre. El metabolito M1 muestra selectividad por la fosfodiesterasa con similar perfil al Vardenafil y una potencia inhibitoria in vitro para la PDE5 de aproximadamente 28% comparada con Vardenafil, resultando en una eficaz contribución del 7%.

Eliminación: El aclaramiento corporal total de Vardenafil es 56 L/h con el resultado final de una vida media de 4-5 horas. Luego de la administración oral, Vardenafil es eliminado como metabolitos, predominantemente por heces (aproximadamente 91-95% de la dosis oral administrada) y en menos cantidad por orina (aproximadamente 2-6% de la dosis oral administrada).

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

El Vardenafil está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad de alcanzar o mantener la erección del pene lo suficiente para desarrollar una relación sexual satisfactoria).

POSOLOGlA:

Adultos: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación: La dosis inicial recomendada es de 10 mg, administrada aproximadamente 25-60 minutos antes de la actividad sexual. En estudios clínicos se ha demostrado que el Vardenafil es eficaz administrado hasta 4-5 horas antes de la actividad sexual. Se requiere estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento. La frecuencia máxima de dosis recomendada es de 1 vez al día. En base a la eficacia y tolerancia puede incrementarse la dosis a 20 mg o disminuirse a 5 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg, 1 vez al día. Se administra por vía oral.

Personas mayores (por encima de 65 años): Dada la reducción del aclaramiento de Vardenafil, debe considerarse una dosis inicial de 5 mg en pacientes mayores de 65 años.

Niños de Vardenafil no está indicado para el uso en niños.

Insuficiencia hepática: No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos leves (Child-Pugh A). La depuración de Vardenafil se reduce en pacientes con trastornos hepáticos moderados (Child-Pugh B), se recomienda administrar una dosis inicial de 5 mg, que posteriormente puede aumentarse a 10 mg, en base a tolerancia y eficacia. La farmacocinética de Vardenafil no se ha estudiado en pacientes con trastornos hepáticos graves (Child-Pugh C).

Disfunción renal: No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos renales leves (CLcr >50-80 mL/min), moderados (CLcr >30-50 mL/min) o graves (CLcr <30 mL/min). La farmacocinética de Vardenafil no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a Vardenafil o/a cualquiera de los excipientes. Coincidiendo con los efectos de inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/cGMP, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos. En consecuencia, el Vardenafil está contraindicado en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con nitratos o dadores de óxido nítrico. El empleo concomitante de Vardenafil con inhibidores de la proteasa del V.I.H, como Indinavir o Ritonavir, está contraindicado debido a la potente acción inhibidora que estos compuestos ejercen sobre el CIP3A4. Embarazo y lactancia: No está indicado en recién nacidos, niños o mujeres.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe examinar el estado cardiovascular del paciente, ya que hay un determinado grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El Vardenafil posee propiedades vasodilatadoras que podrían generar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción de salida del flujo ventricular izquierdo debido, por ejemplo, a una estenosis aórtica o/a una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

En hombres en los que no se recomienda la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente, generalmente no deberían utilizarse agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil.

En general, los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil deben utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa y enfermedad de Peyronie) o en pacientes con patologías que puedan predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

No se han estudiado seguridad y eficacia de Vardenafil en combinación con otros tratamientos de la disfunción eréctil, por ello, no se recomienda el uso de este tipo de combinaciones.

No se ha estudiado la seguridad de Vardenafil en los siguientes subgrupos, por lo que no se recomienda su uso hasta obtener mayor información en pacientes con: Trastornos hepáticos graves, enfermedades renales terminales que requieran diálisis, hipotensión (presión arterial sistólica en reposo <90 mmHg), historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses), angina de pecho inestable y trastornos hereditarios de degeneración retiniana conocidos, como la retinitis pigmentaria. Se han descripto casos de ceguera transitoria y neuropatía óptica isquémica no arterítica en relación con la toma de Vardenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Hay que informar al paciente para que suspenda la toma de Vardenafil y consulte de inmediato a un médico si sufre una ceguera repentina. La administración simultánea de Vardenafil y a-bloqueantes puede generar una hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo debería iniciarse si el paciente recibe el tratamiento estable con a-bloqueantes. Si el paciente sigue un tratamiento estable con a-bloqueantes, el tratamiento con Vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de 5 mg. El Vardenafil se puede administrar en cualquier momento junto a la Tamsulosina. Si se administran otros a-bloqueantes, se planteará el establecer un intervalo de tiempo para la administración concomitante de Vardenafil. Si el paciente ya está tomando una dosis óptima de Vardenafil, el tratamiento con a-bloqueantes se iniciará con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis del a-bloqueante puede comportar un descenso adicional de la presión arterial entre los pacientes que toman inhibidores de la PDE5, como el Vardenafil.

El Vardenafil no tiene influencia en el tiempo de sangría, ya sea administrado solo o en combinación con el Acido Acetil Salicílico. Diversos estudios in vitro llevados a cabo con plaquetas humanas indican que el Vardenafil solo no inhibe la agregación plaquetaria estimulada por diferentes agonistas plaquetarios. En concentraciones supraterapéuticas, el Vardenafil produce un pequeño aumento dependiente de la dosis, del efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio, un dador de óxido nítrico. La combinación de Heparina y Vardenafil no ejerce efecto alguno sobre el tiempo de sangría de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción entre seres humanos. Conducción y uso de máquinas: Los pacientes deberían saber cómo reaccionan al Vardenafil antes de conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

En general, el Vardenafil presentó una buena tolerancia. Las reacciones adversas fueron transitorias y de naturaleza leve a moderada. Ensayos clínicos controlados contra placebo: Al tomar Vardenafil según lo recomendado, se han registrado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados contra placebo: Reacciones adversas (RA) referidas por 1% de los pacientes tratados con Vardenafil y registradas con mayor frecuencia con el fármaco que con el placebo en los estudios controlados con placebo llevados a cabo con 5, 10 y 20 mg de Vardenafil.

En todos los estudios clínicos: Las siguientes reacciones adversas se han reportado en algunos pacientes a quienes se les administró, fueron:

Categoría de frecuencia 10% (muy común): Cefalea y enrojecimiento facial.

Categoría de frecuencia 1% - <10% (común): Dispepsia, náusea, mareo y rinitis.

Categoría de frecuencia 0,1% - <1% (poco frecuente): Edema facial, reacción de fotosensibilidad, lumbalgia, hipertensión, mialgia, somnolencia, disnea, visión anormal, ojos llorosos, priapismo.

Muy raro 0,1% - <0,1%: Hipotensión. Se han reportado casos individuales de infarto de miocardio asociados temporalmente con Vardenafil y la actividad sexual. Sin embargo, no se ha podido determinar su relación directa.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Inhibidores del CYP: Vardenafil se metaboliza predominantemente vía citocromo P-450 (CYP) isoforma 3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C9. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pudieran reducir la depuración de Vardenafil.

Cimetidina: (400 mg x 2) un inhibidor no específico del ci­tocromo P-450, no tuvo efecto en la biodisponibili­dad (AUC) ni en la concentración máxima (Cmáx) de Var­de­nafil 20 mg cuando se coadministró a voluntarios sanos.

Eritromicina: (500 mg x 3) un inhibidor del CYP3A4, provocó aumento de 4 veces (300%) del AUC de Vardenafil y 3 veces (200%) en la Cmáx cuando se co-administró con Vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

Ketoconazol: (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, provocó aumento 10 veces mayor (900%) del AUC de Vardenafil y 4 veces mayor (300%) en la Cmáx cuando se coadministró con Vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

Con el uso concomitante de otros inhibidores potentes del citocromo P-450 CYP3A4 (como Itraconazol, Ketoconazol, Indinavir, Ritonavir) puede esperarse que se produzcan niveles plasmáticos de Vardenafil marcadamente elevados. Durante la administración concomitante de Vardenafil con Ketoconazol, Itraconazol y Eritromicina, no debe exceder la dosis máxima de Vardenafil de 5 mg en estos casos. Está contraindicada la administración de Vardenafil con Indinavir o Ritonavir, ambos inhibidores muy potentes del CYP3A4

Nitratos, donadores de óxido nítrico: No se observó potenciación del efecto hipotensor de la nitroglicerina sub­lingual (0,4 mg) cuando Vardenafil (10 mg) se administró a intervalos variables (desde 24 horas, hasta 1 hora) previo a la dosis de nitroglicerina en un estudio con 18 pacien­tes varones sanos. Se potenció el efecto reductor de la presión arterial con la administración de nitroglicerina sublingual (0,4 mg) 1 y 4 horas después de la administración de 20 mg de Vardenafil en pacientes sanos de mediana edad. Sin embargo, este efecto no se observó cuando Vardenafil 20 mg fue tomado 24 horas antes a la nitroglicerina. No hay información sobre los potenciales efectos hipotensores de Vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos, por tanto, el uso concomitante está contraindicado.

Otros: No hubo interacción farmacocinética relevante cuando se coadministraron Glibenclamida (3,5 mg), Nifedipino (30 a 60 mg), Warfarina (25 mg) y Digoxina (0,375mg) en estado estable con Vardenafil (20 mg) por 14 días, cada tercer día. La coadministración de Warfarina no mostró interacción farmacodinámica (tiempo de pro­trom­bina y factores de coagulación II, VII y X). El tratamiento combinado de Vardenafil con Nifedipino no produjo interacción farmacodinámica (cuando se compara con placebo, Vardenafil produce reducciones adicionales de presión arterial promedio de 5,9 mmHg y 5,2 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente). Puesto que la monoterapia con ß-bloqueadores puede causar una marcada disminución de la presión sanguínea, en especial hipotensión postural y síncope, se realizaron estudios de interacción con Vardenafil. Posterior aL bloqueo ß por un corto plazo con terazosin 10 mg o tamsulosin 0,4 g diarios en voluntarios normotensos, la adición de una sola dosis de Vardenafil 10 mg y 20 mg produjo reducciones adicionales promedio máximas en la presión sanguínea sistólica supina en el rango de 5-8 mmHg y en la presión sanguínea diastólica supina en el rango de 4-6 mmHg. Cuando se dosificó Vardenafil 10 y 20 mg, junto con el ß-bloqueador para alcanzar Cmáx simultáneas con ambos medicamentos, se reportaron casos de hipotensión postural. La biodisponibilidad de Vardenafil no se afecta por la co-administración de los antagonistas H2 como Ranitidina (150 mg x 2) y Cimetidina (400 mg x 2). Las dosis únicas de hidróxido de aluminio y magnesio no afectan la biodisponibilidad (AUC) o la concentración máxima (Cmáx) de Vardenafil.

No influye sobre el tiempo de sangra­do cuando se administra solo o en combinación con Acido Acetil Salicílico a dosis bajas (tabletas de 81 mg x 2).

No potencializa los efectos hipoten­sores del alcohol (0,5 g/Kg de peso). La farmacocinética de Vardenafil no se altera.

Los datos de los estudios en fase III con respecto a la investigación farmacocinética en las poblaciones no revelan efecto significativo del Acido Acetil Salicílico, inhi­bi­dores de la ECA, ß-bloqueadores, inhibidores débiles del CYP 3A4, diuréticos y medicamentos para el tratamiento de la diabetes (Sulfonilureas y Metformina) sobre la farma­cocinética de Vardenafil.

Alimentos y otros productos: Cuando se administra junto con comida rica en grasas (conteniendo 57% de grasa), el índice de absorción se reduce, con aumento en el tiempo medio para alcanzar la concentración máxima plasmática de 60 minutos y reducción promedio de la concentración plasmática pico del 20%. No se afecta la biodisponibilidad de Vardenafil. Después de una comida normal (conteniendo 30% de grasas) los pará­me­tros farmacocinéticos de Vardenafil no se afectan en lo absoluto. Basado en estos resultados, el Vardenafil puede administrarse con o sin alimentos.

SOBREDOSIFICACION:

En estudios de dosis única en voluntarios, se utilizó Vardenafil en dosis de hasta 80 mg diarios inclusive. Incluso la dosis más elevada estudiada (80 mg al día) fue tolerada sin producir reacciones adversas graves. Esto se confirmó en un estudio con dosis de 40 mg, 1 vez al día durante 4 semanas. Cuando se administró la dosis de 40 mg, 2 veces al día, se observaron casos de dolor de espalda severa. Sin embargo, no se identificó toxicidad muscular o neurológica. En casos de sobredosis, deben tomarse las medidas terapéuticas estándar necesarias. No se espera que la diálisis renal acelere la depuración, ya que Vardenafil se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina significativamente a través de la orina. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Uso profesional.

CONSERVACION:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° a 30°C).

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1/10/20 comprimidos recubiertos.

Estos medicamentos deben ser usados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Alba Edwards

Reg. Prof. Nº 1.385

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Venta Bajo Receta Industria Paraguaya

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MANTENER EN LUGAR FRESCO Y SECO