PiSA®
FARMACEUTICA
MEXICANA



NODESCRON®
BROMURO DE VECURONIO
Solución inyectable

FORMULA:
Solución inyectable: liofilizado para inyección intravenosa (IV)
Cada ampolleta contiene: 4 mg de bromuro de vecuronio
Vehículo c.b.p. 10 ml.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:
NODESCRON® está indicado como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación endotraqueal y para conseguir la relajación de la musculatura esquelética durante la cirugía.

FARMACOCINETICA y FARMACODINAMIA:
Propiedades farmacodinámicas: NODESCRON® bromuro de vecuronio es relajante neuromuscular no despolarizante. NODESCRON® bloquea el proceso de transmisión entre las terminaciones nerviosas motoras y el músculo estriado, por unión competitiva con la acetilcolina por los receptores nicotínicos, localizados en la región de la placa motora terminal del músculo estriado. Al contrario de los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes como la succinilcolina, NODESCRON® no provoca fasciculaciones musculares.
A los 90 a 120 segundos, tras la administración intravenosa de una dosis de 0.08 a 0.10 mg de bromuro de vecuronio por Kg. de peso corporal (aproximadamente 2 x DE90 bajo anestesia general balanceada), se obtienen condiciones buenas a excelentes para la intubación endotraqueal y a los 3 a 4 minutos después de la administración de estas dosis, se establece una parálisis muscular general, adecuada para cualquier tipo de intervención quirúrgica. A las dosis citadas, la duración de acción hasta la recuperación del 25% de la transmisión neuromuscular (duración clínica) es de 20 a 30 minutos. El tiempo hasta la recuperación del 95% de la transmisión neuromuscular a dichas dosis, es de aproximadamente 40 a 50 minutos. Dosis más elevadas de NODESCRON® acortan el tiempo desde el comienzo de acción hasta el bloqueo máximo y prolongan la duración de acción. A dosis de 0.15, 0.20 mg 0.25 mg y 0.30 mg de bromuro de vecuronio por Kg. de peso corporal, el tiempo promedio del comienzo de acción bajo neuroleptoanestesia, se sitúa en 146, 110, 92 Y 77 segundos, respectivamente.
La media de la duración clínica de la acción con estas dosis es de 41, 55, 70 Y 86 minutos respectivamente. Con estas dosis elevadas, también tiene lugar un aumento gradual, pero relativamente discreto, del índice de recuperación del bloqueo neuromuscular. En caso de administrar NODESCRON® por infusión intravenosa continua, puede mantenerse un bloqueo neuromuscular estable del 90% a una velocidad de infusión constante y sin que se presente una prolongación clínicamente significativa del tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular, al finalizar la infusión. NODESCRON® no presenta efectos acumulativos, si las dosis de mantenimiento se administran al 25% de la recuperación de

la transmisión neuromuscular. Ello permite la administración sucesiva de varias dosis de mantenimiento. Estas propiedades hacen que NODESCRON® pueda ser utilizado tanto en intervenciones quirúrgicas de corta duración, como de larga duración. Dentro del margen de dosis clínicas, NODESCRON® no presenta actividad bloqueadora ganglionar, ni vagolítica.
La administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como neostigmina, piridostigmina o edrofonio, antagoniza la acción de NODESCRON®.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS: Tras la administración intravenosa de NODESCRON® la vida media de distribución del vecuronio alcanza aproximadamente 2.2 (+ 1.4) minutos.
El vecuronio se distribuye principalmente en el compartimiento del fluido extracelular. Alcanzando el estado de equilibrio, el volumen de distribución promedio es de 0.27 I/Kg. en pacientes adultos. 1:1 aclaramiento plasmático de vecuronio es de 5.2 (+ 0.7) ml/kg/minuto y el promedio de su vida de eliminación plásmatica es de 71 (+ 20) minutos. La tasa de degradación metabólica del vecuronio es relativamente baja.
En humanos se ha podido demostrar la presencia en orina del derivado 3-hidroxi como metabolito de NODESCRON®, que presenta aproximadamente el 50% de la potencia bloqueador neuromuscular del vecuronio, ha podido ser demostrado en la orina y en la bilis como metabolito de NODESCRON®.
En pacientes, que no presentan insuficiencia renal ni hepática, la concentración plasmática de este derivado es inferior al limite de detección y no contribuye al bloqueo neuromuscular, que aparece tras la administración de NODESCRON®. La principal vía de eliminación es la excreción biliar. Se estima, que durante las 24 horas después de la administración intravenosa de NODESCRON® 40 a 80% de la dosis administrada es excretada en la bilis en forma de compuestos monocuaternarios. Aproximadamente el 95% de estos compuestos monocuaternarios está constituido por vecuronio sin modificar y el 5% por 3-hidroxi vecuronio.
La eliminación renal es relativamente baja. La cantidad de compuestos monocuaternarios excretada en la orina, recogida por cateterismo intravesical durante 24 horas tras la administración de NODESCRON® alcanza en promedio el 30% de la dosis administrada.

Empleo en pediatría:
Recién nacidos y lactantes: Se ha observado que la dosis DE90 de bromuro de vecuronio, bajo anestesia con halotano es aproximadamente la misma en recién nacidos y lactantes (aproximadamente 0.028 mg/Kg. de peso corporal) que en adultos. El tiempo de comienzo de acción de NODESCRON® en recién nacidos y lactantes es considerablemente más corto en comparación con niños y adultos, probablemente debido al menor tiempo de circulación y al mayor gasto cardíaco de los primeros. Asimismo, una mayor sensibilidad en la unión neuromuscular a la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares en estos pacientes, podría explicar un comienzo de acción más rápido.
La duración de acción y el tiempo de recuperación con NODESCRON® son más largos en recién nacidos y lactantes, que en adultos. En consecuencia, la dosis de mantenimiento de NODESCRON®, debe administrarse con menor frecuencia.

Niños: En niños la dosis DE90 de bromuro de vecuronio bajo anestesia con halotano (aproximadamente 0.032 mg/Kg. de peso corporal) se ha conservado ligeramente superior frente a la de adultos, aunque estadísticamente, no significativa. En comparación con

adultos; la duración de acción y el tiempo de recuperación de NODESCRON® en niños, resultan ser en general aproximadamente el 30% y el 20 a 30%, respectivamente, más cortos. De modo similar a los adultos, en los pacientes pediátricos no se observan efectos acumulativos, con dosis de mantenimiento repetidas, de aproximadamente la cuarta parte de la dosis inicial, administradas al 25% de la recuperación de la transmisión neuromuscular. El tiempo de recuperación más largo de NODESCRON® en recién nacidos y lactantes no es de tal magnitud que precise el empleo rutinario de agentes de reversión. En caso de emplearlos, estos agentes de reversión resultan ser tan eficaces para antagonizar el bloqueo neuromuscular en recién nacidos y lactante s como en niños y adultos.

Estados patológicos que pueden influir sobre la farmacocinética y/ó **la farmacodinamia de NODESCRON®:**

Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar: A pesar de que bromuro de vecuronio de excreta principalmente por vía biliar, en general sólo se han encontrado alteraciones moderadas en el curso del bloqueo neuromuscular inducido por NODESCRON®, en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar. Además, estas alteraciones son dosis dependientes. Con una dosis de 0.1 mg de bromuro de vecuronio por Kg. de peso corporal, se ha observado en comparación con pacientes normales, una ligera prolongación estadísticamente no significativa, del tiempo de comienzo de acción, y una disminución de la duración de acción. A dosis de 0.15 mg y 0.2 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, la prolongación del tiempo de comienzo de acción fue incluso menos pronunciada (0.15 mg/kg) o ausente (0.2 mg/kg) y no se observaron alteraciones en la duración de la acción en el grupo de 0.15 mg/kg mientras que en el grupo de 0.2 mg/kg, se observaron aumentos significativos en la duración y en el tiempo de recuperación.

Insuficiencia renal: Sólo se han documentado alteraciones ligeras de los parámetros farmacodinámicos con NODESCRON®, cuando es administrado a pacientes con insuficiencia renal.

Al igual que con otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, un grado limitado de resistencia a la acción de NODESCRON® puede aparecer en pacientes con insuficiencia renal. Una prolongación ligera clínicamente no relevante, del tiempo de comienzo de acción y del tiempo de recuperación, puede presentarse, cuando se administra NODESCRON® a pacientes con insuficiencia renal. Tiempo de circulación prolongado. Condiciones asociadas a un tiempo de circulación prolongado, tales como enfermedades cardiovasculares, edad avanzada o estados edematosos que producen un aumento del volumen de distribución, pueden contribuir a un alargamiento del tiempo de comienzo de acción del bloqueo neuromuscular.

Enfermedad neuromuscular: Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, NODESCRON® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes de enfermedad neuromuscular o después de una poliomielitis, dado que la respuesta a los agentes de bloqueo neuromuscular, puede estar considerablemente alterada en dichos pacientes. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de NODESCRON® pueden presentar efectos intensos, por lo cual NODESCRON® debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipotermia: En operaciones bajo hipotermia, el efecto bloqueador neuromuscular de NODESCRON® se prolonga.
Situaciones en la que los efectos de NODESCRON® pueden aumentar: Hipopotasemia (ej. vómitos severos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemía, deshidratación, acidosis, hipercapnea, caquexia.
Los trastornos electrolíticos severos, las alteraciones del pH sanguíneo o la deshidratación deben por tanto, ser corregidas siempre que sea posible.

CONTRAINDICACIONES:
Reacciones anafilácticas precedentes, en relación al vecuronio o al ion bromuro.

PRECAUCIONES GENERALES:
Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, NODESCRON® sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos. Dado que NODESCRON® produce relajación de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en los pacientes tratados con este fármaco, hasta que se restaure la respiración espontánea. Se han descrito reacciones anafilácticas de los agentes bloqueadores neuromusculares en general. Aún cuando éstas muy raramente se han observado con NODESCRON® las precauciones necesarias deberán ser siempre tomadas, para tratar dichas reacciones, en caso de que pudieran presentarse. Dado que NODESCRON® no presenta efectos cardiovasculares en el margen de dosis clínicas, tampoco atenuará la bradicardia que pueda aparecer tras el empleo de algunos tipos de anestésicos y opiáceos, o la producida por reflejos vagales durante la intervención quirúrgica. Por tanto replantearse el empleo y/o dosificación de fármacos vagolíticos, como la atropina, en la premedicación o en la inducción de la anestesia pueden tener su valor, en intervenciones quirúrgicas en las que sea más probable la aparición de dichas reacciones vagales (p. ej.: intervenciones quirúrgicas en las que se utilicen anestésicos con efectos estimulantes vagales conocidos, cirugía oftálmica, abdominal o anorectal, etc.)
Al igual que con otros relajantes musculares, se ha descrito bloqueo neuromuscular prolongado en pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos después de la utilización de NODESCRON® en períodos largos.
Es esencial que los pacientes durante el bloqueo neuromuscular continuo reciban una analgesia y sedación adecuadas y que la transmisión neuromuscular se monitorice durante toda la intervención quirúrgica; además los relajantes musculares deben administrase en dosis cuidadosamente ajustadas, que deben ser suficientes para el mantenimiento del bloqueo completo por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con las acciones del producto y las técnicas del control neuromuscular adecuadas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas: No se recomienda el manipular maquinaria potencialmente peligrosas o conducir durante las 24 horas siguientes a la recuperación completa de la acción bloquead ora neuromuscular de NODESCRON®.
Como sucede con muchos otros fármacos, se ha documentado la incompatibilidad de NODESCRON® cuando se mezcla con tiopental o con soluciones que lo contengan. Aparte de estas soluciones con las que NODESCRON® se ha demostrado ser compatible, no se recomienda mezclar NODESCRON® con otras soluciones, o fármaco s en la misma bolsa.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:
No hay datos suficientes, sobre el empleo de NODESCRON® durante el embarazo animal o humano, que permitan determinar un potencial efecto nocivo para el feto. NODESCRON® solamente debe administrarse a una mujer embarazada cuando el médico, que la atiende, decida que los beneficios superan a los riesgos. Se desconoce si el bromuro de vecuronio se excreta en la leche materna

Operaciones de cesárea: Estudios realizados con NODESCRON®, administrados en dosis hasta 0.1 mg/Kg., han demostrado la seguridad de su empleo en la operación de cesárea. NODESCRON® no afecta la valoración de Apgar, el tono muscular fetal, ni la adaptación cardiorrespiratoria.
Las determinaciones en sangre de cordón umbilical, han manifestado, que sólo existe transferencia placentaria muy pequeña de NODESCRON®, que no ha conducido a observar efecto clínico adverso alguno en el recién nacido.
La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por NODESCRON®, puede resultar insatisfactorio en pacientes que reciban sulfato de magnesia, para el tratamiento de una toxemia del embarazo, debido a que las sales de magnesia intensifican el bloqueo neuromuscular.
Por tanto, en pacientes tratadas con sulfato de magnesia, las dosis de NODESCRON® deben reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Reacciones anafilácticas: En términos general, se han reportado reacciones anafilácticas por agentes bloqueadores neuromusculares. Aún cuando dichas reacciones, muy raramente se han observado con NODESCRON®, siempre deberán tomarse las precauciones necesarias para poder actuar en caso de que éstas pudieran aparecer. Especial precaución deberá tomarse en aquellos pacientes, que hayan presentado anteriormente reacciones anafilácticas a agentes bloqueadores neuromusculares, ya que reacciones alérgicas cruzadas entre agentes bloqueadores neuromusculares han sido descritas.

Liberación de histamina y reacciones histaminoides: Dado que se sabe que los fármacos bloqueadores neuromusculares, son conocidos de poder inducir la liberación de histamina, tanto a nivel local como sistémico, siempre deberá tenerse presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas o eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas, como broncoespasmo y alteraciones cardiovascualres, cuando se administren estos medicamentos.
Estudios experimentales con inyección intradérmica de NODESCRON®, han demostrado que este fármaco sólo presenta una capacidad débil para inducir liberación local de histamina.
Estudios controlados en humanos, no han conseguido demostrar una elevación significativa de los niveles plasmáticos de histamina, tras la administración intravenosa de NODESCRON®. Hasta el momento, casos de este tipo, raramente han sido observados a lo largo de la extensa utilización que presenta NODESCRON®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:
Los siguientes fármacos han mostrado su influencia en la magnitud y/ o duración de acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:

Efecto aumentado:
- *Anestésicos:* Halotano, éter, enflurano, isoflurano, metoxiflurano, ciclopropano.
- Altas dosis de: tiopental, metohexitona, ketamina, fentanilo, gammahidroxibutirato, propofol, etomidato.
Otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.
Administración previa de succinilcolina.

OTROS FÁRMACOS:
- Antibióticos: Aminoglicósidos y polipéptidos, acilaminopenicilinas, altas dosis de metronidazol.
- Diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, tiamina, inhibidores de la MAO, quinidina, protamina, bloqueado res alfa-adrenérgicos, sales de magnesio.

Efecto disminuido:
- Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivados aminopiridínicos
- Administración previa y prolongada de corticosteroides, fenitoína o carbamazepina
- Noradrenalina, azatioprina (solamente efecto transitorio y limitado), teofilina, cloruro cálcico

Efecto variable: Los relajantes musculares despolarizantes, como por ejemplo la succinilcolina, administrados después de NODESCRON® pueden potenciar o atenuar el efecto bloqueador neuromuscular de NODESCRON®.

ALTERACIONES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:
No se han reportado alteraciones de las pruebas de laboratorio con el uso de Vecuronio.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS y SOBRE LA FERTILIDAD:
No existe información disponible si el vecuronio tiene potencial carcinogénico o efecto sobre la fertilidad.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:
Al igual que con los demás agentes bloqueadores neuromusculares, las dosis de NODESCRON® deben individualizarse para cada paciente.
Para definir la dosificación deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista del acto quirúrgico, la posible interacción con otros medicamentos administrados antes de la anestesia o durante la misma y el estado del paciente. Se recomienda el empleo de un estimulador de nervios periféricos para monitorizar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.
Las dosificaciones indicadas a continuación, pueden servir de pauta general de los requerimientos de NODESCRON® para dosis en bolo intravenoso inicial y de mantenimiento, con el fin de asegurar una relajación muscular adecuada, durante intervenciones quirúrgicas

de corta, media o larga duración, bajo anestesia equilibrada, con y sin el empleo de NODESCRON® para facilitar la intubación endotraqueal.

Adultos y niños:

Dosis de intubación: 0.08 a 0.10 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Dosis de mantenimiento: 0.02 a 0.03 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal.

Estas dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular se haya recuperado un 25%.

Observaciones: En pacientes obesos, estas dosis deben reducirse en relación al peso corporal magro.

Dado que los anestésicos de inhalación potencian la acción de NODESCRON®, las dosis de NODESCRON®, en general, deben reducirse en intervenciones quirúrgicas, donde se utilicen estos anestésicos.

En caso de haber alguna razón para elegir dosis mayores en determinados pacientes, se indica haber utilizado dosis iniciales entre 0.15 a 0.30 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, durante cirugía, tanto bajo anestesia con halotano como neuroleptoanestesia, sin efectos cardiovasculares adversos, siempre y cuando se hubiera mantenido adecuadamente la ventilación El empleo de estas dosis elevadas de NODESCRON® farmacodinámicamente disminuye el tiempo de comienzo de acción y aumenta la duración de acción.

En la operación de cesárea y en intervención quirúrgica neonatal, la dosis no debe exceder de O.1 mg/kg.

Recién nacidos y lactantes hasta 1 año de edad: Debido a las posibles variaciones de sensibilidad en la unión neuromuscular, especialmente en recién nacidos (hasta 4 semanas) y probablemente en lactantes (hasta 4 meses de edad), se recomienda utilizar una dosis inicial de prueba de 0.01 0.02 mg de bromuro de vecuronio por kg de peso corporal, seguida de dosis de incremento hasta alcanzar un bloqueo del90al 95% de la transmisión neuromuscular.

Los requerimientos de dosis en lactantes, de 5 meses a 1 año de edad, son los mismos que en adultos. Sin embargo dado que el comienzo de acción con NODESCRON® en estos pacientes es considerablemente más corto que en adultos y niños, el uso de dosis de intubación altas, generalmente no es necesario para conseguir con rapidez las buenas condiciones de intubación.

Debido a que la duración de acción y el tiempo de recuperación con NODESCRON® son más largos en recién nacidos y lactantes, que en niños y adultos, las dosis de mantenimiento se requieren con menor frecuencia.

Administración de NODESCRON® por infusión continua: Si se administra NODESCRON® por infusión continua se recomienda administrar primero una dosis en bolo (DE90 ó 2xDE90) y, cuando la transmisión neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración de NODESCRON® por infusión.

El índice de infusión debe ajustarse hasta mantener una respuesta del 1 0% de la transmisión neuromuscular.

En adultos, el índice de infusión, necesario para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel, se sitúa entre 0.8 a 1.4 microgramos de bromuro de vecuronio por kg por minuto.

La monitorización constante del bloqueo neuromuscular es esencial, dado que el índice de infusión requerido, variará de un paciente a otro y según el método de anestesia empleado

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:
En caso de sobredosificación y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente debe permanecer bajo ventilación mecánica debiendo administrársele un inhibidor de la colinesterasa a dosis adecuadas, como antídoto (p.ej.: neostigmina, piridostigmina o edrofonio)
Cuando la administración de un agente inhibidor de la colinesterasa deja de revertir los efectos neuromusculares de NODESCRON®, debe continuarse la ventilación hasta que se restaure la respiración espontánea.
La dosificación repetida de un inhibidor de la colinesterasa puede ser peligrosa

PRESENTACION:
Caja con 50 ampolletas de 4 mg de cada uno

ALMACENAMIENTO:
Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C. Protéjase de la luz

LEYENDAS DE PROTECCION:
Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños

Hecho en México por:
LABORATORIOS PISA, S.A. de C. V.
Calle 7 No. 1308 Zona Industrial 44940 Guadalajara, JAL. México

IMPORTADO PARA COLOMBIA POR:
PISA FARMACÉUTICA DE COLOMBIA S.A.
CALLE 20 N° 69B-36 Bogotá, D. C. - Colombia
Registro Sanitario: **INVIMA 2005-0005034**