



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 7570

BUENOS AIRES, 10 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016183-16-6 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 3163/17 por la cual se autoriza una nueva presentación de venta para la especialidad medicinal denominada BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL / BROMURO DE VECURONIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - BROMURO DE VECURONIO 10 mg, aprobado por Disposición autorizante N° 4006/05 y Certificado 52.333.

Que los errores detectados recaen en el primer párrafo del considerando, en el artículo 1º y en el Anexo de Modificaciones en la omisión de autorización de los rótulos y prospectos.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 7 5 7 0

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en el primer párrafo del considerando de la Disposición N° 3163/17 el que quedará redactado de la siguiente manera: "Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A., solicita la nueva presentación de venta y la aprobación de nuevos rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL / BROMURO DE VECURONIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - BROMURO DE VECURONIO 10 mg, aprobado por Disposición autorizante N° 4006/05 y Certificado 52.333".

ARTÍCULO 2º.- Rectifícase el error material detectado en el Artículo 1º de la Disposición N° 3163/17 el que quedará redactado de la siguiente manera:
"ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 7 5 7 0

BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL / BROMURO DE VECURONIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - BROMURO DE VECURONIO 10 mg; la nueva presentación de envases y los nuevos rótulos y prospectos, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones

ARTICULO 3º.- Aceptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasará a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.333, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

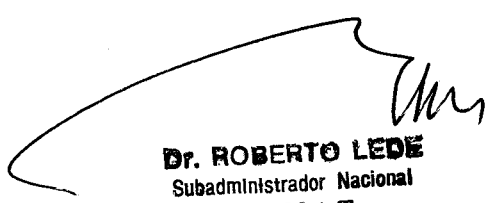
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-016183-16-6

DISPOSICIÓN N°

mb

7 5 7 0


DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7570** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.333, y de acuerdo a lo solicitado por INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL / BROMURO DE VECURONIO.

Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO - BROMURO DE VECURONIO 10 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4006/05.

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-016838-03-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos:	Disposición N° 4006/05	Rótulos de fojas 4, 5, 71 a 74, corresponde desglosar las fojas 4 y 5.--- Prospectos de fojas 6 a 18, 75 a 87 y 88 a 100; corresponde desglosar las fojas 6 a 18.---



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de autorización antes mencionado.

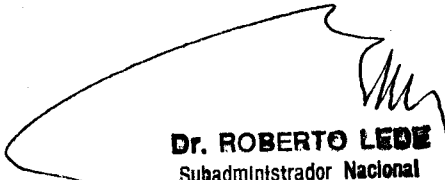
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 52.333 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **10 JUL 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-016183-16-6

DISPOSICIÓN Nº

mb

7 5 7 0


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

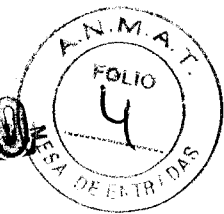
le

R

CA

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

75710



**BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL
BROMURO DE VECURONIO**

10 JUL 2017

Inyectable Liofilizado 4 mg

Venta Bajo Receta Uso Hospitalario exclusivo
Industria Argentina

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.333
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Dir. Tecnico Roberto Tamanaha

Nota: la codificación de lote y vencimiento se realiza en precinto


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO



INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

Ch



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL BROMURO DE VECURONIO

Injectable Liofilizado 10 mg

Venta Bajo Receta **Uso Hospitalario exclusivo**
Industria Argentina

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 52.333
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
Dir. Tecnico Roberto Tamanaha

Nota: la codificación de lote y vencimiento se realiza en precinto


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

G

PROYECTO DE PROSPECTO

71570



BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL
BROMURO DE VECURONIO

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL 4 mg

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Bromuro de Vecuronio.....	4,0 mg
Acido cítrico anhidro.....	8,3 mg
Fosfato disódico anhidro.....	6,5 mg
Manitol	38,3 mg

BROMURO DE VECURONIO PHARMAVIAL 10 mg

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Bromuro de Vecuronio.....	10,00 mg
Acido cítrico anhidro	20,75 mg
Fosfato disódico anhidro	16,25 mg
Manitol.....	97,00 mg

Acción terapéutica:

Agente bloqueante neuromuscular no despolarizante con duración de acción corta media.

Indicaciones y usos:

El bromuro de vecuronio está indicado como un coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación endotraqueal y para conseguir la relajación musculoesquelética durante la cirugía o ventilación mecánica.

Farmacología clínica

El bromuro de vecuronio es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante y posee todas las acciones farmacológicas características de estos agentes (curariformes). Actúa compitiendo con los receptores colinérgicos en la placa terminal motora. El antagonismo a la acción de la acetilcolina es inhibido y el bloqueo neuromuscular es revertido por inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como neostigmina, edrofonium y piridostigmina.

El Bromuro de vecuronio es alrededor de un 30% más potente que el pancuronio; la duración del bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de vecuronio es más corto que el del pancuronio a dosis iniciales equipotentes. El tiempo para el comienzo de la parálisis decrece y la duración del efecto máximo aumenta con el incremento de las dosis de bromuro de vecuronio. Se recomienda el uso de un estimulador del nervio periférico en la evaluación del grado de relajación muscular con todas las drogas de bloqueantes neuromusculares. La DE₉₀ (dosis requerida para producir el 90% de la

Handwritten signature
MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO 1

Handwritten signature
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

7570



supresión de la contracción del músculo con anestesia balanceada) como término medio es de 0,057 mg/kg (0,049 a 0,062 mg/kg en varios estudios).

Una dosis inicial de bromuro de vecuronio de 0,08 a 0,10 mg/kg produce primero depresión de la contracción (crispación) en aproximadamente 1 minuto.

Si las condiciones de intubación son buenas produce depresión de la contracción de 2.5 a 3 min y bloqueo neuromuscular máximo dentro de los 3 a 5 minutos posteriores a la inyección.

Bajo anestesia balanceada el tiempo de recuperación del 25% del control (duración clínica) es de aproximadamente 25 a 40 minutos después de la inyección, y la recuperación del 95% es usualmente alcanzada 45 a 65 minutos luego de la inyección de la dosis de intubación.

La acción de bloqueo neuromuscular del bromuro de vecuronio es apenas intensificada en presencia de potentes anestésicos por inhalación. Si el bromuro de vecuronio es administrado primero luego de cinco minutos de comenzar la inhalación de enflurano, isoflurano o halotano, (o cuando el estado estacionario es alcanzado) la dosis de intubación de bromuro de vecuronio puede ser disminuida en un 15 % aproximadamente (ver Dosis y Administración).

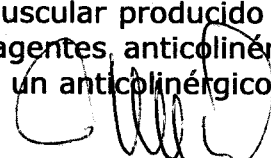
La administración previa de succinilcolina puede intensificar el efecto del bloqueo neuromuscular del bromuro de vecuronio y su duración de acción. Con succinilcolina como agente de intubación, dosis iniciales de 0,04-0,06 mg/kg de bromuro de vecuronio producirán bloqueo neuromuscular completo con una duración clínica de acción de 25 a 30 minutos. Si se utiliza succinilcolina previo al bromuro de vecuronio, la administración de bromuro de vecuronio deberá retrasarse hasta que el paciente se recupere clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por succinilcolina. El efecto del uso previo de otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la actividad del bromuro de vecuronio no ha sido estudiada. (Ver interacción de drogas).

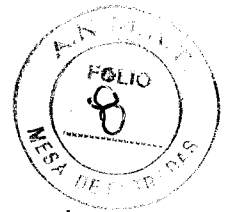
La administración repetida de dosis de mantenimiento de bromuro de vecuronio tiene un efecto pequeño o no acumulativo en la duración del bloqueo neuromuscular. Por lo tanto dosis repetidas pueden ser administradas a intervalos relativamente regulares con resultados predecibles. Después de una dosis inicial de 0,08 a 0,10 mg/kg bajo anestesia balanceada, la primera dosis de mantenimiento (dosis de mantenimiento sugeridas son de 0,010 a 0,015 mg/kg) es requerida generalmente dentro de los 20 a 40 minutos. Si se requieren dosis de mantenimiento subsiguientes, pueden ser administradas a intervalos de aproximadamente 12 a 15 minutos. La anestesia con halotano incrementa levemente la duración clínica de la dosis de mantenimiento.

Bajo la acción de enflurano una dosis de mantenimiento de 0,010 mg/kg es aproximadamente igual a una dosis de 0,015 mg/kg bajo anestesia balanceada.

El índice de recuperación (tiempo de recuperación del 25% al 75% de la respuesta) es aproximadamente 15 a 25 minutos bajo anestesia balanceada o Halotano. Cuando la recuperación de los efectos del bloqueo neuromuscular con bromuro de vecuronio comienza, avanza más rápidamente que la recuperación con pancuronio. Una vez que la recuperación espontánea ha comenzado, el bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de vecuronio es prontamente revertido por varios agentes anticolinérgicos. Ej.: piridostigmina, neostigmina, o edrofonio en conjunción con un anticolinérgico como la atropina o el glicopirrolato.


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711



La rápida recuperación se debe a la corta vida media de eliminación del bromuro de vecuronio, aunque han habido reportes ocasionales de bloqueos neuromusculares prolongados en pacientes tratados en unidad de terapia intensiva. (ver precauciones).

La administración de dosis clínicas de bromuro de vecuronio prácticamente no produce liberación de histamina. Sin embargo no se excluye la posibilidad de que raramente puedan producirse reacciones de hipersensibilidad (ver reacciones adversas).

Farmacocinética:

A las dosis clínicas de 0,04-0,10 mg/kg, entre el 60% y el 80% del bromuro de vecuronio está ligado a proteínas plasmáticas.

Tras la administración de una dosis intravenosa única (rango de 0,025 - 0,280 mg/kg) la vida media de distribución es de aproximadamente 4 minutos.

La vida media de eliminación para este mismo rango de dosis es aproximadamente 65-75 minutos en pacientes sanos durante la cirugía y en pacientes con falla renal sometidos a cirugía de trasplante.

En la última etapa del embarazo la vida media de eliminación puede verse acortada a 35-40 minutos, aproximadamente.

El volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 300 a 400 ml/kg; el clearance sistémico es de aproximadamente 3 a 4,5 ml/kg/min.

En el hombre la recuperación de bromuro de vecuronio en orina varía del 3 al 35% dentro de las 24 horas.

Datos derivados de pacientes que requieren la inserción de un tubo T en el conducto biliar sugiere que:

25% - 50% de una dosis intravenosa total de vecuronio puede ser excretada en la bilis dentro de las 42 hs. Solamente puede ser detectado vecuronio intacto en el plasma.

El metabolito 3-desacetil vecuronio, ha sido raramente detectado en el plasma humano luego del uso prolongado de Vecuronio en unidades de terapia intensiva (ver Precauciones: Uso por largo tiempo en la unidad de terapia intensiva).

El metabolito 3-desacetil vecuronio ha sido recuperado de la orina de algunos pacientes en cantidades de hasta un 10% de la dosis inyectada y del tubo T en cantidades de hasta un 25 %.

Este metabolito ha sido estimado por screening en animales (perros y gatos) el bromuro de vecuronio muestra un 50% mas de la potencia esperada en humanos con el mismo tiempo de duración del efecto. En ratas anestesiadas se excreta un 50% dentro de las 7 horas.

Datos limitados derivados de pacientes con cirrosis colestásica sugieren que puede ser necesario duplicar algunas de las medidas de recuperación en tales pacientes.

En pacientes con falla renal, las medidas de recuperación no difieren significativamente de las de pacientes sanos.

Marcela Zarate
MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

Roberto Tamahana
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
DR. ROBERTO TAMAHANAH
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

7570



Estudios que involucran monitoreo hemodinámico de rutina en pacientes con buen riesgo quirúrgico revelan que la administración de bromuro de vecuronio en dosis de hasta tres veces la requerida para producir relajación clínica (0,15 mg/kg) no producen cambios clínicamente significativos en la presión media arterial diastólica, o sistólica. Bajo monitoreo similar, el ritmo cardíaco permaneció sin cambios en algunos estudios y disminuyó en un promedio de hasta un 8% en otros.

Una dosis grande de 0.28mg/kg administrada durante un periodo de no estimulación, mientras los pacientes estaban siendo preparados para by pass coronario, no fue asociado con alteraciones producto-presión-ritmo o presión pulmonar capilar de cuña.

La resistencia vascular sistémica resultó ligeramente regulada y el gasto cardíaco no se incrementó significativamente.

Nota: La droga no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hemodinámica secundaria o enfermedad cardiaca valvular.

Experiencia clínica limitada con el uso de bromuro de vecuronio durante la cirugía de feocromocitoma ha mostrado que la administración de esta droga no está asociada con cambios en la presión sanguínea o el ritmo cardíaco.

A diferencia de otros relajantes musculoesqueléticos no despolarizantes, el bromuro de vecuronio no tiene efectos clínicamente significativos en parámetros hemodinámicos

El bromuro de vecuronio no contrarrestará cambios hemodinámicos o efectos colaterales producidos por o asociados al uso de agentes anestésicos u otras drogas o factores que alteren el perfil hemodinámico.

DOSIS y ADMINISTRACION

El bromuro de vecuronio inyectable es para uso intravenoso únicamente, tanto en bolo como en infusión continua, y debe ser administrado por médicos experimentados familiarizados con la acción y el uso de bloqueantes neuromusculares.

La dosis debe ser individualizada en cada paciente.

La información sobre la dosificación a seguir deriva de estudios basados en la relación de unidades de droga por unidad de peso corporal (mg de vecuronio/Kg de peso corporal) y sirve solo a modo de guía, especialmente teniendo en cuenta el aumento del bloqueo neuromuscular que se observa con la utilización tanto de anestésicos volátiles como por el uso previo de succinilcolina (ver precauciones / interacción de drogas).

Los productos de drogas para uso parenteral deberán ser inspeccionadas visualmente en vista de detectar partículas o cambios en la coloración previo a la administración cuando el envase lo permite.

Se aconseja una monitorización neuromuscular adecuada (respuesta a la estimulación de un nervio periférico) para obtener máximos beneficios clínicos con el bromuro de vecuronio y minimizar la posibilidad de sobredosis.

La dosis inicial recomendada para el bromuro de vecuronio es de 0,08 a 0,10 mg/kg (1.4 a 1.75 veces la DE 90) administrada como inyección intravenosa en bolo. Es de esperar que a estas dosis se produzcan condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal luego de 2,5 a 3 minutos de la inyección intravenosa en

7570



situaciones de no emergencia.

Bajo anestesia balanceada, el bloqueo neuromuscular clínicamente requerido se mantiene entre 25 y 30 minutos aproximadamente. La recuperación del 25% de la respuesta muscular se observa a los 35 - 40 minutos aproximadamente y el tiempo hasta la recuperación del 95% de la respuesta muscular es de 45 a 60 minutos aproximadamente, luego de la inyección.

El efecto de bromuro de vecuronio se ve aumentado en presencia de potentes anestésicos inhalatorios. Si el bromuro de vecuronio es administrado después de más de cinco minutos de haber comenzado con el agente inhalatorio o cuando el estado estacionario ha sido alcanzado, la dosis inicial de bromuro de vecuronio puede ser reducida en aproximadamente un 15 %, es decir 0,060 a 0,085 mg/kg.

La administración previa de succinilcolina puede aumentar el efecto del bloqueo neuromuscular y la duración de acción del bromuro de vecuronio, por lo que puede ser necesario reducir la dosis inicial a 0,04 - 0,06 mg/kg con anestesia por inhalación y a 0,05 - 0,06 mg/kg con anestesia balanceada.

Durante procedimientos quirúrgicos prolongados se recomiendan dosis de mantenimiento de 0,010 a 0,015 mg/kg de bromuro de vecuronio después de la dosis inicial.

La primera dosis de mantenimiento es generalmente requerida dentro de los 25 a 40 minutos después de la dosis inicial. Sin embargo un criterio general deberá ser utilizado para determinar la dosis de mantenimiento adecuada.

Efectos acumulativos importantes: Si se requieren dosis de mantenimiento estas pueden ser administradas a intervalos regulares de tiempo. Debe evaluarse la necesidad de cada paciente.

Las dosis de mantenimiento se aplican en un rango de aproximadamente de 12 a 15 minutos bajo anestesia balanceada y en un rango levemente superior bajo agentes inhalatorios (si se desea menor frecuencia de administración, pueden administrarse altas dosis de mantenimiento).

La selección de dosis más altas para ciertos pacientes, debe ser convenientemente justificada.

Se han administrado, con una adecuada ventilación, dosis iniciales en un rango de 0,15 mg/kg hasta 0,28 mg/kg durante la cirugía bajo anestesia por halotano sin que se observen efectos nocivos en el Sistema cardiovascular (ver farmacología clínica).

Uso por infusión continua:

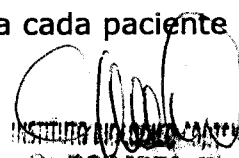
Después de una dosis de intubación de 80 a 100 µg/kg; puede ser instalada una infusión continua de 1g/kg 1 minuto aproximadamente 20-40 minutos mas tarde. La infusión de bromuro de vecuronio puede ser iniciada solamente después de evidencia de recuperación temprana después de la dosis en bolo.

La infusión intravenosa de larga duración como apoyo de la ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva no ha sido suficientemente estudiada para respaldar recomendaciones de dosis (ver precauciones).

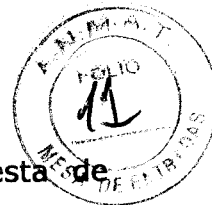
La infusión de bromuro de vecuronio deberá ser individualizada para cada paciente y la

5


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7711

7570



velocidad de administración deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta de contracción (crispación) determinada por estimulación del nervio periférico.

Se recomienda una velocidad inicial de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ajustada luego para mantener el 90% del bloqueo neuromuscular.

La velocidad de infusión necesaria para mantener el bloqueo neuromuscular a ese nivel se sitúa entre 0,8 a 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

La inhalación de anestésicos, particularmente enflurano e isoflurano pueden aumentar la acción del bloqueo neuromuscular de relajantes musculares no despolarizantes.

En el estado estacionario de enflurano o isoflurano puede ser necesario reducir la velocidad de infusión entre un 25% a 60%, 45 a 60 minutos después de la dosis de intubación. Bajo anestesia con halotano puede no ser necesario reducir la velocidad de infusión.

Es esperable que la recuperación espontánea y la reversión del bloqueo neuromuscular que siguen a la discontinuación de la infusión de bromuro de vecuronio proceda de modo comparable a lo observado luego de una dosis en bolo simple (ver farmacología clínica).

Las soluciones de infusión de bromuro de vecuronio pueden ser preparadas utilizando las siguientes soluciones para infusión: Dextrosa 5%, Cloruro de sodio 0,9%, Cloruro de sodio 0,9%-Dextrosa 5%, Solución de Ringer Lactato.

Las porciones no utilizadas de las soluciones de infusión deberán ser descartadas.

Inspeccionar visualmente la solución reconstituida y no utilizarla si se observan partículas o si la solución no es transparente o presenta cambios de coloración.

Las velocidades de infusión de bromuro de vecuronio pueden ser individualizadas para cada paciente siguiendo la siguiente tabla:

Proporción liberada de droga ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	Proporción liberada de infusión (ml/Kg/min)	
	0,1 mg*	0,2 mg/ml**
0,7	0,007	0,0035
0,8	0,008	0,0040
0,9	0,009	0,0045
1,0	0,010	0,0050
1,1	0,011	0,0055
1,2	0,012	0,0060
1,3	0,013	0,0065


*10 mg de bromuro de vecuronio en 100 ml de solución

** 20 mg de bromuro de vecuronio en 100 ml de solución

La siguiente tabla es una guía de los ml/min liberados por una solución de 0,1 mg/ml *(10 mg en 100 ml) con una bomba de infusión.


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

6


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711



PROPORCIÓN DE INFUSIÓN DE BROMURO DE VECURONIO <ml/min

CANTIDAD DE DROGA (µg/kg/min)	PESO PACIENTE (Kg)						
	40	50	60	70	80	90	100
0,7	0,28	0,35	0,42	0,49	0,56	0,63	0,70
0,8	0,32	0,40	0,48	0,56	0,64	0,72	0,80
0,9	0,36	0,45	0,54	0,63	0,72	0,81	0,90
1,0	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00
1,1	0,44	0,55	0,66	0,77	0,88	0,99	1,10
1,2	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
1,3	0,52	0,65	0,78	0,91	1,04	1,17	1,30

*Nota: Si se usa una concentración de 0,2 mg/ml (20 mg en 100 ml), la proporción deberá ser considerada a la mitad.

Dosificación en pediatría:

Niños mayores (10 a 17 años de edad) tienen los mismos requerimientos de dosis (mg/peso) que los adultos y pueden ser manejadas de la misma manera.

Niños de 1 a 10 años de edad pueden requerir dosis iniciales y de mantenimiento ligeramente más altas que los adultos. Sin embargo normalmente son suficientes las dosis utilizadas en adultos. Debido a que la duración de acción es más corta en niños, las dosis de mantenimiento deben administrarse con mayor frecuencia.

Las dosis requeridas para los recién nacidos y lactantes (7 semanas a 1 año) dado que son moderadamente más sensibles al bromuro de vecuronio en 1mg/kg en base a los adultos y demoran alrededor de 1 ½ veces más de tiempo que los adultos en recuperarse, las dosis de mantenimiento deben administrarse con menor frecuencia. (Ver Precauciones: Uso pediátrico).

La información disponible hasta el momento no permite recomendar su uso en pacientes menores a 7 semanas (ver precauciones). No hay datos suficientes que avalen el uso de vecuronio en infusión en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones:

El bromuro de vecuronio está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad hacia la droga.

Advertencias:

El bromuro de vecuronio deberá ser administrado en dosis cuidadosamente ajustadas por o bajo supervisión de médicos experimentados, quienes estén familiarizados con sus acciones y posibles complicaciones.

No deberá ser administrado, a menos que se disponga de todos los elementos necesarios para intubación, respiración artificial, terapia de oxígeno y agentes de reversión. El médico debe estar preparado para asistir o controlar la respiración y reducir la posibilidad de bloqueo muscular prolongado y otras posibles complicaciones.

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

que pudiesen ocurrir con el uso prolongado en la unidad de terapia intensiva.

El bromuro de vecuronio, como cualquier otro bloqueante neuromuscular, debe ser administrado por médicos experimentados y familiarizados con el monitoreo mediante neuroestimulación periférica. (ver precauciones)

En pacientes que padecen de miastenia gravis o síndrome miasténico, pequeñas dosis de bromuro de vecuronio pueden producir efectos intensos. En tales pacientes, la neuroestimulación periférica y el uso de pequeñas dosis de prueba pueden ser de valor en el monitoreo de la respuesta a la administración de relajantes musculares.

Precauciones:

Falla renal:

El bromuro de vecuronio es bien tolerado en pacientes con falla renal que han sido preparados para cirugía por diálisis, sin que se observe prolongación clínicamente significativa del bloqueo neuromuscular. Bajo condiciones de emergencia en pacientes anéfricos puede ocurrir una prolongación del bloqueo neuromuscular, por lo tanto si pacientes anéfricos no pueden ser preparados para cirugía no electiva, deberá considerarse el uso de una dosis de inicio más baja.

Tiempo de circulación alterado:

Condiciones asociadas con un tiempo de circulación disminuido, tales como enfermedades cardiovasculares, edad avanzada o estados edematosos, que resultan en un incremento del volumen de distribución pueden contribuir a retrasar el inicio del bloqueo. En estos casos no es necesario aumentar la dosis.

Enfermedades hepáticas:

La experiencia en pacientes con cirrosis o colestasis ha revelado una prolongación del tiempo de recuperación, en armonía con el rol que juega el hígado en el metabolismo y excreción de bromuro de vecuronio (ver farmacocinética). La información actualmente disponible no permite realizar recomendación de dosis en pacientes con función hepática dañada.

Uso a largo plazo en la unidad de terapia intensiva:

Tras el uso prolongado de fármacos bloqueantes neuromusculares en la unidad de terapia intensiva para facilitar la ventilación mecánica, puede estar asociado a parálisis prolongada y debilidad músculo esquelética. Estos pacientes normalmente reciben, además, otras drogas tales como antibióticos de amplio espectro, sedantes, esteroides y pueden a su vez presentar cuadros de desequilibrio electrolítico o enfermedades que llevan a un desequilibrio electrolítico, episodios hipóxicos de variada duración, desequilibrio ácido-base y debilidad extrema, cualquiera de los cuales pueden incrementar la acción de un agente bloqueante neuromuscular. Adicionalmente, al estar inmovilizados por extensos períodos de tiempo, estos pacientes desarrollan frecuentemente síntomas de atrofia muscular.

El cuadro de la convalecencia puede variar desde la recuperación de la fuerza y el movimiento de todos los músculos hasta una recuperación inicial de los músculos faciales y pequeños músculos de las extremidades y luego los músculos remanentes. En raros casos la recuperación puede extenderse más de lo esperado, siendo necesario en ocasiones recurrir a rehabilitación. Por lo tanto cuando sea necesario instaurar ventilación mecánica por largo tiempo, se debe considerar la relación riesgo - beneficio de los efectos del bloqueo neuromuscular.

7570



La infusión continua o la administración de dosis intermitentes en bolo para tolerar la ventilación mecánica, no han sido estudiadas lo suficiente como para respaldar recomendaciones de uso.

En la unidad de terapia intensiva se recomienda el monitoreo adecuado y continuo durante la administración y recuperación, utilizando un neuroestimulador periférico, para evaluar el grado de bloqueo alcanzado y evitar su prolongación.

No se deberán administrar nuevas dosis de bromuro de vecuronio o cualquier otro bloqueante neuromuscular sin antes observar una respuesta definitiva en T1 o en estimulación única (twitch). Si no se produce respuesta alguna, la administración de la infusión deberá discontinuarse hasta que la respuesta retorne.

Obesidad severa o enfermedad neuromuscular:

Pacientes con obesidad severa o enfermedad neuromuscular pueden presentar problemas ventilatorios que requieran especial cuidado antes, durante o después del uso de agentes bloqueantes neuromusculares tales como el bromuro de vecuronio.

Hipertermia maligna:

Muchas drogas usadas en la práctica de la anestesia son capaces de disparar un hipermetabolismo del músculo esquelético potencialmente fatal conocido como Hipertermia maligna.

No hay datos suficientes para establecer si el bromuro de vecuronio es capaz de disparar una hipertermia maligna.

Sistema nervioso central:

No se conocen efectos sobre la conciencia, el umbral del dolor o la cerebración. La administración de bromuro de vecuronio debe acompañarse de una adecuada anestesia o sedación.

Interacción de drogas:

La administración previa de succinilcolina, puede aumentar los efectos y la duración de acción de bloqueo neuromuscular causado por el bromuro de vecuronio. Si la succinilcolina se utiliza previamente, la administración de bromuro de vecuronio deberá retrasarse hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo muscular inducido por succinilcolina. Utilizando succinilcolina como agente intubante, las dosis iniciales de bromuro de vecuronio podrán variar entre 0,04 y 0,06 mg/kg para producir bloqueo neuromuscular completo con una duración clínica de acción de 25 a 30 minutos (ver farmacología clínica). El uso de bromuro de vecuronio antes de succinilcolina para atenuar algunos de los efectos colaterales de succinilcolina no ha sido suficientemente estudiados.

Otros agentes bloqueantes neuromusculares (pancuronio, d-tubocurarina, metocurina y galamina) actúan en la misma forma que lo hace el bromuro de vecuronio por lo tanto estos fármacos pueden presentar un efecto aditivo cuando se administran juntos. No hay información suficiente para apoyar el uso concomitante de bromuro de vecuronio y otros relajantes musculares competitivos en el mismo paciente.

Anestésicos inhalatorios:

El uso de anestésicos inhalatorios tales como enflurano, isoflurano y halotano con bromuro de vecuronio intensificará el bloqueo neuromuscular. La potenciación es mucho más prominente con el uso de enflurano e isoflurano. Con los agentes

7570



mencionados la dosis inicial de bromuro de vecuronio puede ser la misma que con anestesia balanceada a menos que el anestésico inhalado haya sido administrado por tiempo y dosis suficientes para haber alcanzado el equilibrio clínico. (ver Farmacología clínica)

Antibióticos:

La administración parenteral/ intraperitoneal de altas dosis de ciertos antibióticos pueden intensificar o producir por sí mismos, bloqueo neuromuscular. Los siguientes antibióticos han sido asociados con diferentes grados de parálisis: aminoglicósidos (tales como neomicina, estreptomina, kanamicina, gentamicina, y dihidroestreptomina); tetraciclinas, bacitracina, polimixina B; colistin y colistimetato de sodio. Si estos u otros antibióticos recientemente presentados son utilizados conjuntamente con bromuro de vecuronio es posible que se produzca una prolongación imprevista del bloqueo neuromuscular.

Tiopental:

La solución reconstituida de bromuro de vecuronio presenta pH ácido y no debe ser mezclada con soluciones alcalinas (ej: soluciones de barbitúricos como el tiopental) en la misma jeringa o en la misma vía de administración intravenosa.

Otros:

Experiencias referentes a la inyección de quinidina durante la recuperación del uso de otros relajantes musculares sugiere que se puede producir parálisis recurrente. Esta posibilidad debe ser también considerada para el bromuro de vecuronio.

El bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de vecuronio ha sido contrarrestado por alcalosis y aumentado por acidosis en animales de experimentación (gatos). Los ~~desequilibrios electrolíticos así como las enfermedades que conducen a~~ desequilibrios electrolíticos, tales como la insuficiencia córtico adrenal, han demostrado alterar el bloqueo neuromuscular. Dependiendo de la naturaleza del desequilibrio electrolítico es posible que se produzca tanto aumento como disminución del bloqueo. Las sales de magnesio utilizadas para el manejo de la toxemia en el embarazo pueden aumentar el bloqueo neuromuscular.

Interacción con test de laboratorio:

Ninguna conocida.

Mutagénesis, carcinogénesis, deterioro de la fertilidad:

No han sido llevados a cabo estudios a largo plazo en animales que permitan evaluar el potencial carcinogénico, mutagénico o de deterioro de la fertilidad.

Embarazo:

Categoría C.

No han sido llevados a cabo estudios de reproducción en animales. No se conoce si el bromuro de vecuronio puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad de reproducción, por lo que no deberá ser administrado a mujeres embarazadas a menos que el médico determine que los beneficios superan los riesgos.

Uso en pediatría:

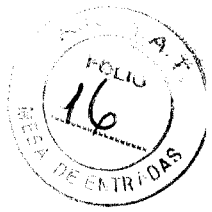
Niños de entre 7 semanas y 1 año de edad, examinados bajo anestesia con halotano, mostraron ser moderadamente más sensibles al bromuro de vecuronio que los adultos

G

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

7570



y su recuperación 1 1/2 veces más larga.

La seguridad y efectividad del bromuro de vecuronio en pacientes pediátricos menores a 7 semanas de edad no ha sido bien establecida.

Reacciones Adversas:

La reacción adversa más frecuente es el bloqueo neuromuscular prolongado, que puede ocasionar desde debilidad musculoesquelética hasta parálisis profunda y prolongada que pueda derivar en insuficiencia respiratoria o apnea.

Puede ocurrir una inadecuada reversión del bloqueo neuromuscular producido por bromuro de vecuronio al igual que con otras drogas curariformes. Estas reacciones adversas son manejadas con ventilación manual o mecánica hasta que la recuperación sea adecuada.

El uso de tiobarbitúricos, analgésicos narcóticos, óxido nitroso o droperidol produjo leve o ningún aumento en la intensidad o la duración del bloqueo producido por el bromuro de vecuronio. (Ver Sobredosis)

Han sido reportados casos de aumento de la duración y profundidad de la parálisis y/o debilidad muscular así como también atrofia muscular luego de la utilización de bromuro de vecuronio por largo plazo, como apoyo de la ventilación mecánica en unidades de terapia intensiva (ver precauciones). La administración de bromuro de vecuronio ha sido asociada con raros casos de reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, hipotensión y/o taquicardia algunas veces asociada con urticaria aguda o eritema (ver además farmacología clínica).

Sobredosis:

La posibilidad de sobredosis iatrogénica puede ser minimizada mediante un cuidadoso monitoreo de la transmisión neuromuscular mediante neuroestimulación periférica.

Dosis excesivas de bromuro de vecuronio aumentan los efectos farmacológicos. Puede producirse un bloqueo muscular residual más allá del periodo de tiempo necesario, que puede manifestarse como debilidad músculo esquelética, reserva respiratoria disminuida, bajo volumen de flujo, o apnea. Se puede utilizar un neuroestimulador periférico para evaluar el grado de bloqueo neuromuscular residual entre otras causas de la disminución de la reserva respiratoria.

La depresión respiratoria puede ser debida totalmente o en parte a otras drogas utilizadas durante el manejo de la anestesia general tales como, narcóticos, tiobarbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central.

Bajo estas circunstancias el manejo primario es mantener al paciente aireado y con ventilación manual o mecánica hasta que se asegure la completa recuperación de la respiración normal.

La inyección de inhibidores de la acetilcolinesterasa como piridostigmina bromuro, neostigmina o edrofonium, en conjunción con atropina o glicopirrolato, usualmente antagonizará la acción de relajación muscular del bromuro de vecuronio. La reversión satisfactoria puede ser juzgada por un adecuado tono muscular y adecuada respiración.

MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

11

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUT.CO - M.P. 7711

7570



Fallas en una pronta reversión (dentro de los 30 minutos) pueden ocurrir en presencia de debilidad extrema, carcinomatosis, uso concomitante de ciertos antibióticos de amplio espectro, agentes anestésicos y por otras drogas que pueden aumentar el bloqueo neuromuscular o causar depresión respiratoria por si solas. Bajo estas circunstancias el manejo es el mismo que el usado para bloqueo neuromuscular prolongado. Deberá ser instalada ventilación por medios artificiales hasta que el paciente reasuma el control de su respiración.

Previo al uso de agentes de reversión deberá consultarse el prospecto del agente de reversión específico.

En caso de sobredosis utilizar los agentes de reversión estándares (inhibidores de la acetilcolinesterasa) como: Neostigmina, Piridostigmina o Edrofonio, a dosis adecuadas, hasta que se inicie la recuperación espontánea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654- 6648 4658- 7777

Compatibilidad:

El bromuro de vecuronio es compatibles con las siguientes soluciones:

- Solución de cloruro de sodio 0,9%
- Solución de Dextrosa 5%
- Solución de Dextrosa 5% / Solución de Cloruro de sodio 0,9%
- Solución de Ringer lactato
- ~~Agua para inyección estéril~~
- Agua bacteriostática para inyectables

Después de la reconstitución:

- Cuando la reconstitución se realiza con agua bacterioestática para inyectables que contiene alcohol bencílico, no utilizar en recién nacidos. Usar dentro de los cinco días. Mantener a temperatura ambiente o refrigerada.

- Cuando se reconstituye con agua estéril para inyecciones u otras soluciones compatibles para uso IV, refrigerar el vial.

Usar dentro de las 24 horas.

Descartar las porciones no utilizadas.

En todos los casos se debe inspeccionar visualmente la solución obtenida y no se debe utilizar si se observan partículas, decoloración o si la solución no es transparente.

Presentaciones:

Bromuro de Vecuronio PHARMAVIAL 4 mg:


Envases con 10 y 25 frascos ampolla para Uso Profesional exclusivo, siendo para Uso Hospitalario. Exclusivo.

Bromuro de Vecuronio PHARMAVIAL 10 mg:

Envases con 10 y 25 frascos ampolla para Uso Profesional exclusivo, siendo para Uso

12


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

7570



Hospitalario Exclusivo.

Conservación: Conservar entre 15 y 30°C protegido de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 52.333

Elaborado por Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Bogotá 3925 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

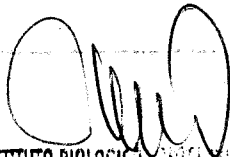
Martin Rodriguez 4085, Ituzaingo, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Farm. Roberto Tamanaha – M.N. 7711.

Fecha de última revisión: 11/2016


MARCELA ZARATE
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
APODERADO

13


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO - M.P. 7711

