República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4952-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 11 de Julio de 2021

Referencia: EX-2019-68778901- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-68778901- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DROGUERIA APONOR S.A. solicita la aprobación de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada SUPRANE / DESFLURANO USP; forma farmacéutica y concentración: LÍQUIDO VOLÁTIL PARA ADMINISTRACIÓN POR VIA INHALATORIA 100 % - DESFLURANO USP 100 %; aprobada por Certificado Nº 45.052.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma DROGUERIA APONOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SUPRANE / DESFLURANO USP; forma farmacéutica y concentración: LÍQUIDO VOLÁTIL

PARA ADMINISTRACIÓN POR VIA INHALATORIA 100 % - DESFLURANO USP 100 %; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.052 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-68778901- -APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.11 23:50:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.11 23:50:51 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Uso exclusivo profesional en el ámbito institucional.

Industria Estadounidense ***Venta Bajo Receta Archivada***

SUPRANE

DESFLURANO USP

Líquido volátil para administración por vía inhalatoria

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Desflurano USP 100%

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico inhalatorio Código ATC: N01A B07

Descripción

SUPRANE (Desflurano USP) es un líquido para inhalación, volátil (por debajo de los 22,8 ºC), no inflamable e incoloro, que contiene 100% de Desflurano.

Los datos disponibles indican que el SUPRANE (Desflurano USP) es estable cuando se almacena en condiciones normales de iluminación ambiente, según las instrucciones.

La única reacción de degradación conocida es a través del contacto directo prolongado con Cal Sodada, el cual produce bajos niveles de Fluoroformo (CHF_3). La cantidad de CHF_3 obtenida es similar a la producida con dosis CAM-equivalentes de Isoflurano. No se aprecia ninguna degradación en presencia de ácidos fuertes.

El SUPRANE (Desflurano USP) no es corrosivo para el acero inoxidable, latón, aluminio, aluminio anodizado, cobre, latón niquelado, ni berilio.

INDICACIONES

Inducción de la anestesia:

SUPRANE (Desflurano USP) está indicado como agente inhalatorio para la inducción de la anestesia en la cirugía en pacientes adultos internados y ambulatorios.

SUPRANE (Desflurano USP) no se recomienda para la inducción de la anestesia en pacientes pediátricos, debido a la elevada incidencia de eventos adversos moderados y severos en las vías aéreas superiores (Ver "Advertencias y precauciones").

Mantenimiento de la anestesia:

SUPRANE (Desflurano USP) está indicado como agente inhalatorio para el mantenimiento de la anestesia en la cirugía en pacientes adultos y pediátricos internados y ambulatorios.

A continuación de la inducción de la anestesia con agentes diferentes a SUPRANE y de la intubación traqueal, SUPRANE (Desflurano USP) está indicado para el mantenimiento de la anestesia en lactantes y niños. SUPRANE (Desflurano USP) no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, entre ellas tos, laringoespasmo y secreciones (Ver "Advertencias y Precauciones" y "Estudios Clínicos")

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zerzoli
Presidente

PROYECTO DE PROSPECTO

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Los cambios en la concentración inspirada de SUPRANE (Desflurano, USP) son rápidamente seguidos por cambios en sus efectos clínicos. La duración de la anestesia y una selección de medidas de recuperación en relación con SUPRANE (Desflurano USP) se presentan en los cuadros siguientes:

En 178 pacientes ambulatorias de sexo femenino sometidas a laparoscopía, premedicadas con Fentanilo (1,5 - 2,0 µg/kg), se inició la anestesia con Propofol 2,5 mg/kg, con SUPRANE/N2O al 60% en O2 o solo SUPRANE/O2. El mantenimiento de la anestesia se realizó con Propofol 1,5-9,0 mg/kg/hora, con SUPRANE (Desflurano USP) al 2,6% - 8,4% en N_2O al 60% en O_2 o SUPRANE (Desflurano USP) al 3,1% - 8,9% en O_2.

Tabla 1: Emergencia y recuperación a continuación de una laparoscopía ambulatoria - 178 pacientes de sexo femenino, de 20 a 47 años de edad - Tiempos en minutos: media ±DS (rango)

Inducción	Propofol	Propofol	SUPRANE /N_2O	SUPRANE /O_2
Mantenimiento	Propofol/N_2O	SUPRANE /N_2O	SUPRANE /N_2O	SUPRANE /O_2
N° de pacientes	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Mediana de la edad	30 (20-43)	26 (21-47)	29 (21-42)	30 (20-40)
Tiempo de anestesia	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
Tiempo hasta la apertura ocular	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2 * (2 - 10)	5 ± 2 * (2 - 12)	4 ± 2 * (1 - 11)
Tiempo hasta mencionar el nombre	9 ± 4 (4 - 22)	8 ± 3 (3 - 18)	7 ± 3 *(3 - 16)	7 ± 3 * (2 - 15)
Tiempo hasta ponerse de pie	80 ± 34 (40 - 200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
Tiempo hasta caminar	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48 - 220)	108 ± 66 (49 - 250)
Tiempo hasta estar adecuado para el alta	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)

*Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$) de acuerdo con el procedimiento de Dunnet, comparando todos los tratamientos con el grupo propofol – propofol N_2O (inducción y mantenimiento). Los resultados de comparaciones de más de 1hs. después de la anestesia no muestran diferencias intergrupales pero sí una considerable variabilidad intragrupal.

En 88 pacientes ambulatorios sin premedicación se inició la anestesia con 3 a 9 mg/kg de Tiopental o SUPRANE (Desflurano USP) en O_2. La anestesia fue mantenida con Isoflurano al 0,7% - 1,4% en N_2O al 60%, SUPRANE (Desflurano USP) al 1,8% - 7,7% en N_2O al 60% o SUPRANE (Desflurano USP) al 4,4% - 11,9% en O_2

.

Tabla 2: Tiempos de emergencia y recuperación en cirugía de pacientes ambulatorios - 46 pacientes de sexo masculino, 42 de sexo femenino, de 19 a 70 años de edad - Tiempos en minutos: media ± DS (rango)

Inducción	Tiopental	Tiopental	Tiopental	SUPRANE /O_2
Mantenimiento	Isoflurano/N_2O	SUPRANE /N_2O	SUPRANE /O_2	SUPRANE /O_2
N° de pacientes	N = 23	N = 21	N = 23	N = 21
Mediana de la edad	43 (20-70)	40 (22-67)	43 (19-70)	41 (21-64)
Tiempo de anestesia	49 ± 23 (11 - 94)	50 ± 19 (16 - 80)	50 ± 27 (16 - 113)	51 ± 23 (19 - 117)
Tiempo hasta la apertura ocular	13 ± 7 (5 - 33)	9 ± 3 * (4 - 16)	12 ± 8 (4 - 39)	8 ± 2 * (4 - 13)
Tiempo hasta mencionar el nombre	17 ± 10 (6 - 44)	11 ± 4 * (6 - 19)	15 ± 10 (6 - 46)	9 ± 3 * (5 - 14)
Tiempo hasta caminar	195 ± 67 (124 - 365)	176 ± 60 (101 - 315)	168 ± 34 (119 - 258)	181 ± 42 (92 - 252)
Tiempo hasta estar adecuado para el alta	205 ± 53 (153 - 365)	202 ± 41 (144 - 315)	197 ± 35 (155 - 280)	194 ± 37 (134 - 288)

IF-2020-12979236-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT

*Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,05) de acuerdo con el procedimiento de Dunnet, comparando todos los tratamientos con el grupo Tiopental – Isoflurano/N_2O (inducción y mantenimiento). Los resultados de comparaciones de más de 1 hs. después de la anestesia no muestran diferencias intergrupales pero sí una considerable variabilidad intragrupal.

La recuperación de la anestesia fue evaluada a los 30, 60 y 90 minutos después de 0,5 CAM de SUPRANE (Desflurano USP) (3%) o Isoflurano (0,6%) en N_2 O al 60%, mediante el uso de exámenes subjetivos y objetivos. Treinta minutos después de la anestesia sólo el 43% del grupo Isoflurano fue capaz de realizar las pruebas psicométricas, en comparación con 76% en el grupo SUPRANE (Desflurano USP) (p<0,05)

PRUEBAS DE RECUPERACIÓN: PORCENTAJE DE LOS VALORES PREOPERATORIOS DE REFERENCIA				
16 HOMBRES Y 22 MUJERES CON EDADES DE 20 A 65				
PORCENTAJE: MEDIA ± SD				
	60 minutos después de la anestesia		90 minutos después de la anestesia	
Mantenimiento:	Desflurano/N2O	Isoflurano/N2O	Desflurano/N2O	Isoflurano/N2O
Confusión Δ	66 ± 6	47 ± 8	75 ± 7*	56 ± 8
Fatiga Δ	70 ± 9*	33 ± 6	89 ± 12*	47 ± 8
Somnolencia Δ	66 ± 5*	36 ± 8	76 ± 7*	49 ± 9
Torpeza Δ	65 ± 5	49 ± 8	80 ± 7*	57 ± 9
Comodidad Δ	59 ± 7*	30 ± 6	60 ± 8*	31 ± 7
Puntaje de la DSST+	74 ± 4*	50 ± 9	75 ± 4*	55 ± 7
Pruebas de Trieger++	67 ± 5	74 ± 6	90 ± 6	83 ± 7

ΔEscala de análogos visuales (valores de 0 a 100; 100=valor basal)

\+ DSST: Test de sustitución de símbolos digitales

\+ ++ Test de Trieger: Test de conexión de puntos

*Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,05) cuando se usó un test t de dos muestras.

SUPRANE (Desflurano USP) fue estudiado en 12 voluntarios que no recibieron otras drogas. Los efectos hemodinámicos durante la ventilación controlada ($PaCO_2$ 38 mm Hg) fueron:

Tabla 4: Efectos hemodinámicos de SUPRANE (Desflurano USP) durante la ventilación controlada - 12 voluntarios de sexo masculino, de 16 a 26 años de edad - media ± DS (rango)

			Frecuencia cardíaca (latidos/min)		Presión arterial media (mmHg)		Índice cardíaco (l/min/m²)	
CAM total equiva-lente	Des/O_2 espiratorio final %	Des/N_2O espirato-rio final %	O_2	N_2O	O_2	N_2O	O_2	N_2O
0	0% / 21%	0% / 0%	69 ± 4 (63 - 76)	70 ± 6 (62 - 85)	85 ± 9 (74 - 102)	85 ± 9 (74 - 102)	3,7 ± 0,4 (3 - 4,2)	3,7 ± 0,4 (3 - 4,2)
0,8	6% / 94%	3% / 60%	73 ± 5 (67 - 80)	77 ± 8 (67 - 97)	61 ± 5 * (55 - 70)	69 ± 5 * (62 - 80)	3,2 ± 0,5 (2,6 - 4,0)	3,3 ± 0,5 (2,6 - 4,1)
1,2	9% / 91%	6% / 60%	80 ± 5 * (72 - 84)	77 ± 7 (67 - 90)	59 ± 8 * (44 - 71)	63 ± 8 * (47 - 74)	3,4 ± 0,5 (2,6 - 4,1)	3,1 ± 0,4 * (2,6 - 3,8)
1,7	12% / 88%	9% / 60%	94 ± 14 * (78 - 109)	79 ± 9 (61 - 91)	51 ± 12 * (31 - 66)	59 ± 6 * (46 - 68)	3,5 ± 0,9 (1,7 - 4,7)	3,0 ± 0,4 * (2,4 - 3,6)

*Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,05) en comparación con los valores de vigilia. Método de Newman – Keul de comparaciones múltiples.

Cuando los mismos voluntarios respiraron espontáneamente durante la anestesia con SUPRANE (Desflurano USP) se redujeron la resistencia vascular sistémica y la presión

IF-2020-12979236-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

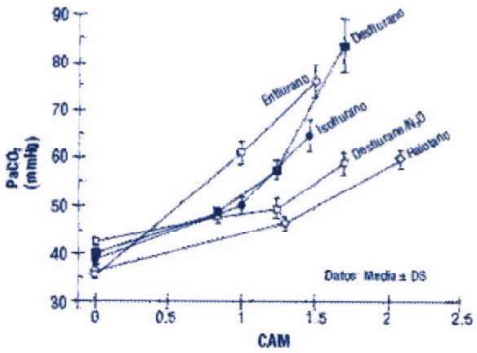
IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT

arterial media, aumentaron el índice cardíaco, la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la presión venosa central (PVC) en comparación con los valores obtenidos cuando los voluntarios se hallaban conscientes. El índice cardíaco, el volumen sistólico y la PVC fueron mayores durante la ventilación espontánea que durante la ventilación controlada.

Durante la ventilación espontánea de los mismos voluntarios, el aumento de la concentración de SUPRANE (Desflurano USP) de 3% a 12% redujo el volumen ventilatorio y aumentó la presión arterial de dióxido de carbono y la frecuencia respiratoria. La combinación de N_2O al 60% y una concentración dada de SUPRANE arrojaron resultados similares a los producidos por SUPRANE (Desflurano USP) solo. La depresión respiratoria producida por SUPRANE (Desflurano USP) es similar a la provocada por otros agentes inhalatorios potentes.

El uso de concentraciones de SUPRANE (Desflurano USP) superiores a 1,5 CAM puede producir apnea.

Figura 1: $PaCO_2$ durante la ventilación espontánea en voluntarios no estimulados



Nota: Los datos referidos a Enflurano, Halotano e Isoflurano son de estudios previos.

Propiedades Farmacocinéticas

Debido a la naturaleza volátil de SUPRANE (Desflurano USP) en las muestras de plasma, el perfil de absorción y lavado de SUPRANE (Desflurano USP) se utilizó como sustituto sus propiedades farmacocinéticas plasmáticas. SUPRANE (Desflurano USP) es un anestésico inhalatorio líquido volátil mínimamente biotransformado en el hígado humano. Menos de 0,02% del monto absorbido de SUPRANE (Desflurano USP) puede recuperarse en forma de metabolitos urinarios (en comparación con 0,2% en el caso del isoflurano). Ocho voluntarios sanos de sexo masculino inhalaron en primer término N_2O al 70% / O_2 al 30% durante 30 minutos y luego una mezcla de SUPRANE (Desflurano USP) al 2%, Isoflurano al 0,4% y Halotano al 0,2% durante otros 30 minutos. Durante ese lapso se midieron las concentraciones inspiratoria y espiratoria final (FI y FA). A los 30 minutos, el valor de FA/FI (absorción) fue para SUPRANE (Desflurano USP) de 0,91, en comparación con 1,00 para N_2O, 0,74 para el isoflurano y 0,58 para el halotano (ver figura 2). Los índices de absorción del halotano y el

IF-2020-12979236-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT

isoflurano fueron similares a los valores hallados en la literatura. La absorción fue más rápida en el caso de SUPRANE (Desflurano USP) que en el del isoflurano y el halotano en todos los puntos temporales. El valor FA/FA0 (lavado) fue a los 5 minutos de 0,12 para SUPRANE (Desflurano USP), 0,22 para el isoflurano y 0,25 para el halotano (ver Figura 3). El lavado de SUPRANE (Desflurano USP) fue más rápido que el del isoflurano y el halotano en todos los puntos temporales de eliminación. A los 5 días, la razón FA/FA0 es en el caso de SUPRANE (Desflurano USP) 1/20 del correspondiente al halotano o el isoflurano.

Figura 2: Absorción del Desflurano

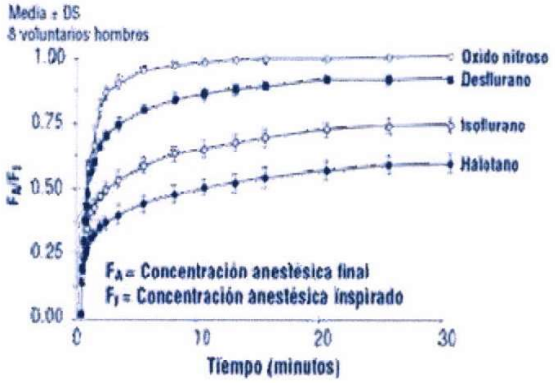
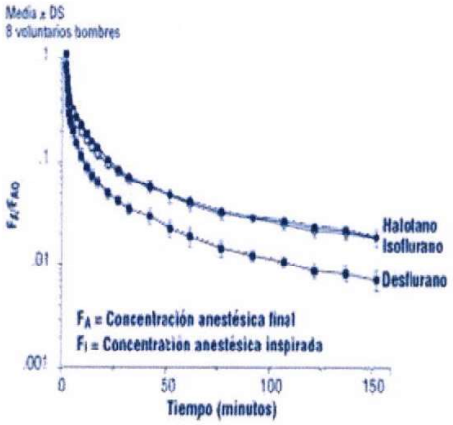


Figura 3: Lavado del Desflurano



ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de SUPRANE (Desflurano USP) se evaluó en 1843 pacientes, incluyendo a pacientes ambulatorios (N=1061), cardiovasculares (N=277), geriátricos (N=103), neuroquirúrgicos (N=40) y pediátricos (N=235). La experiencia clínica realizada en estos estudios con estos pacientes y 1087 pacientes de control que no recibieron SUPRANE (Desflurano USP) se describe a continuación. Si bien SUPRANE (Desflurano USP) puede ser utilizado en adultos para la inducción inhalatoria de la anestesia por

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

vía de una máscara, produce una elevada incidencia de irritación respiratoria (tos, retención de la respiración, apnea, aumento de las secreciones, laringoespasmo). Se observó una saturación de hemoglobina por debajo de 90% en el 6% de los pacientes (a partir de datos agrupados, N=370 adultos).

Cirugía ambulatoria

SUPRANE (Desflurano USP) más N_2O se comparó con isoflurano más N_2O en estudios multicéntricos (21 sitios) de 792 pacientes con estado físico ASA I, II o III y 18 a 76 años de edad (mediana:32)

Inducción

La inducción anestésica, comenzada con Tiopental y continuada con SUPRANE (Desflurano USP), se asoció con una incidencia del 7% de una saturación de oxihemoglobina de 90% o menos (a partir de datos agrupados,
N=307), comparada con el 5% de los pacientes a quienes se indujo la anestesia con Tiopental e Isoflurano (de datos agrupados, N=152).

Mantenimiento y recuperación

SUPRANE (Desflurano USP), con N_2O u otros anestésicos, o sin ellos, fue generalmente bien tolerado. No hubo diferencias entre SUPRANE (Desflurano USP) y los otros anestésicos estudiados en los tiempos en que los pacientes fueron considerados adecuados para recibir el alta.

En un estudio efectuado en pacientes ambulatorios, los pacientes recibieron un anestésico estandarizado consistente en 4,2 - 4,4 mg/Kg de Tiopental, 3,5 - 4,0 µg/kg de Fentanilo, 0,05 - 0,07 mg/Kg de Vecuronio y N_2O al 60% en oxígeno junto con SUPRANE al 3% o bien isoflurano al 0,6%. Los tiempos de emergencia fueron significativamente diferentes; en cambio, los tiempos de posición sentada y alta no difirieron (Ver Tabla 5)

Tabla 5: Perfiles de recuperación después de la administración de SUPRANE (Desflurano USP) al 3% en N_2O al 60% respecto de isoflurano al 0,6% en N_2O al 60% en pacientes ambulatorios. 16 pacientes de sexo masculino, 22 de sexo femenino, 20-65 años de edad. Media ± DS

	Isoflurano	SUPRANE (Desflurano USP)
N°	21	17
Tiempo de anestesia (min)	127 ± 80	98 ± 55
Tiempo de recuperación para:		
Responder a consignas (min)	11,1 ± 7,9	6,5 ± 2,3 *
Sentarse (min)	113 ± 27	95 ± 55
estar adecuado para el alta (min)	231 ± 40	207 ± 54

*La diferencia fue estadísticamente significativa respecto del grupo isoflurano ($p<0,05$), no ajustado para comparaciones múltiples.

Cirugía cardiovascular

SUPRANE (Desflurano USP) fue comparado con Isoflurano, Sufentanilo o Fentanilo respecto del manejo anestésico de las cirugías de bypass coronario (CABG), aneurisma

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

abdominal aórtico, vascular periférica y en darterectomía carotidea en 7 estudios realizados en 15 centros, alcanzando a un total de 558 pacientes.

En todos los pacientes, con excepción del estudio de SUPRANE (Desflurano USP) respecto de Sufentanilo, los anestésicos volátiles fueron complementados con opioides intravenosos, por lo general Fentanilo. La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca fueron controladas en caso de necesidad mediante cambios en la concentración de los anestésicos volátiles o los opioides y la administración de drogas cardiovasculares. El oxígeno fue el gas portador de 253 de 277 sujetos a quienes se administró SUPRANE (Desflurano USP) (24 de 277 recibieron N_2O/O_2).

Tabla 6: Pacientes cardiovasculares por agente y tipo de cirugía. 418 pacientes de sexo masculino, 140 de sexo femenino, de 27 a 87 años de edad (mediana: 64)

	13 centros		1 centro		1 centro	
Tipo de cirugía	Isoflurano	SUPRANE	Sufentanilo	SUPRANE	fentanilo	SUPRANE
CABG	58	57	100	100	25	25
Abdominal aórtica	29	25	.	.	.	.
Vascular periférica	24	24	.	.	.	.
Carotidea	45	46	.	.	.	.
Totales	156	152	100	100	25	25

No se hallaron diferencias en cuanto a la evolución cardiovascular (muerte, infarto de miocardio, taquicardia o fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca) entre SUPRANE (Desflurano USP) y los otros anestésicos.

Inducción

SUPRANE (Desflurano USP) no debe ser utilizado como único agente para la inducción anestésica en pacientes con patología coronaria o aquellos en quienes sean indeseables los incrementos de la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea. En el estudio de SUPRANE (Desflurano USP) en comparación con el Sufentanilo, la inducción anestésica con SUPRANE (Desflurano USP) sin opioides se asoció con una nueva isquemia transitoria en 14 pacientes, respecto de 0 pacientes en el grupo Sufentanilo. En el grupo SUPRANE aumentaron la frecuencia cardíaca media, la presión arterial y la presión sanguínea pulmonar y disminuyó el volumen sistólico, en contraste con la ausencia de cambios en el grupo Sufentanilo. Con frecuencia se usaron en ambos grupos drogas cardiovasculares. En particular, Esmolol en el grupo SUPRANE (56% - 0%) y Fenilefrina en el grupo Sulfentanilo (43% - 27%). Cuando se usaron 10 µg/kg de Fentanilo como complemento de la inducción de la anestesia en un centro diferente, el análisis ECG de 2 derivaciones mostró una baja incidencia de isquemia miocárdica, sin diferencias entre SUPRANE e Isoflurano. Cuando deba usarse SUPRANE (Desflurano USP) en pacientes con patología coronaria se lo utilizará en combinación con otras medicaciones para la inducción de la anestesia, con preferencia opioides e hipnóticos por vía intravenosa.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zonis
Presidente

Mantenimiento y recuperación

En estudios en que la anestesia son SUPRANE (Desflurano USP) o Isoflurano se complementó con Fentanilo no hubo diferencias en las variables hemodinámicas o en la incidencia de la isquemia de miocardio en los pacientes anestesiados con SUPRANE en comparación con los anestesiados con isoflurano.

En el estudio de SUPRANE (Desflurano USP) comparado con Sulfentanilo, en que durante el período previo al bypass cardiopulmonar los pacientes a los que se administró SUPRANE (Desflurano USP) no recibieron un opioide intravenoso, una cantidad mayor de pacientes que recibieron SUPRANE (Desflurano USP) que de pacientes que recibieron sulfentanilo requirió auxiliares cardiovasculares para el control de la hemodinamia.

Durante este período, la incidencia de la isquemia detectada por ECG o ecografía no fue estadísticamente diferente entre los grupos SUPRANE (Desflurano USP) (18 de 99) y sufentanilo (9 de 98). Sin embargo, la duración y la severidad de la isquemia de miocardio detectada por ECG fueron significativamente menores en el grupo SUPRANE (Desflurano USP). La incidencia de isquemia miocárdica a continuación del bypass cardiopulmonar y en la unidad de cuidados intensivos no difirió entre los grupos.

Cirugía geriátrica

SUPRANE más N_2O se comparó con Isoflurano más N_2O en un estudio multicéntrico (6 sitios) en 203 pacientes gerontes de estado físico ASA II o III, de 57 a 91 años de edad (mediana: 71).

Inducción

En su mayoría, los pacientes fueron premedicados con Fentanilo (media: 2 µg/kg) y Pre-oxigenados, recibieron Tiopental (media: 4,3 mg/Kg IV) o Tiamilal (media: 4 mg/KG IV) seguidos por Succinilcolina (media: 1,4 mg/kg IV) para la intubación.

Mantenimiento y recuperación

Durante la administración de SUPRANE (Desflurano USP) 0,5% - 7,7% (promedio: 3,6%) con N_2O al 50% - 60%, la frecuencia cardíaca y la presión arterial permanecieron dentro del 20% de los valores basales de pre-inducción. La inducción, el mantenimiento y las medidas cardiovasculares de recuperación no difirieron de las correspondientes a las que se observaron durante la administración de isoflurano/ N_2O, así como tampoco difirió la incidencia postquirúrgica de náuseas y vómitos. El evento adverso cardiovascular más frecuente fue la hipotensión, que se presentó en el 8% de los pacientes que recibieron SUPRANE (Desflurano USP) y el 6% de aquellos que recibieron isoflurano.

Neurocirugía

SUPRANE (Desflurano USP) fue estudiado en 38 pacientes de 26 a 76 años de edad (mediana: 48 años) con un estado físico ASA II o III, sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos por lesiones intracraneales.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

Inducción

La inducción consistió en técnicas neuroanestésicas estandarizadas, entre ellas la hiperventilación y la administración de Tiopental.

Mantenimiento

No se observaron cambios en la presión del líquido cefalorraquídeo (PLCR) en 8 pacientes con tumores intracraneales cuando la dosis de SUPRANE (Desflurano USP) fue de 0,5 CAM en N_2 O al 50%. En otro estudio de 9 pacientes con tumores intracraneales, la administración de 0,8 CAM de SUPRANE/aire/O_2 no incrementó la PLCR por sobre los valores basales post-inducción.

En otro estudio de 10 pacientes que recibieron 1,1 CAM de SUPRANE/aire/O_2, la PLCR aumentó 7 mmHg (rango de incremento de 3-13 mmHg, con valores finales de 11-26 mmHg) por sobre los valores pre-droga.

Todos los anestésicos volátiles pueden incrementar la presión intracraneal en pacientes con lesiones ocupantes del espacio intracraneal. En estos pacientes, SUPRANE (Desflurano USP) debe ser administrado a 0,8 CAM o menos, en conjunción además con inducción barbitúrica e hiperventilación (hipocapnia) en el período previo a la descompresión craneal. Se prestará apropiada atención al mantenimiento de la presión de perfusión cerebral. Podría predecirse que el uso de una dosis menor de SUPRANE (Desflurano USP) y la administración de un barbitúrico y manitol disminuirían el efecto de SUPRANE (Desflurano USP) sobre la PLCR.

En condiciones de hipocapnia ($PaCO_2$ de 27 mm Hg), 1 y 1,5 CAM de SUPRANE (Desflurano USP) no aumentaron el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en 9 pacientes sometidos a craneotomía. La reactividad de FSC al aumento de la $PaCO_2$ de 27 a 35 mm Hg también se mantuvo con 1,25 CAM de SUPRANE/aire/O_2.

Cirugía pediátrica

En un estudio clínico de seguridad llevado a cabo en niños de 2 a 16 años de edad (media: 7,4 años) se compararon SUPRANE (Desflurano USP) e isoflurano (en N_2O/O_2) administrados por vía de máscara facial o laríngea (**LMA™**) para el mantenimiento de la anestesia, a continuación de la inducción con propofol intravenoso o Sevoflurano inhalado, con el fin de evaluar la incidencia relativa de eventos adversos respiratorios.

Tabla 7: Mantenimiento en pacientes pediátricos no intubados (usando máscara facial o **LMA™**; N=300)

Todos los eventos respiratorios * (>1% de todos los pacientes pediátricos)

	Todas las edades (N=300)	2 -6 años (N=150)	7 -11 años (N=81)	12 -16 años (N=69)
Cualquier evento respiratorio	39%	42%	33%	39%
Obstrucción de vías aéreas	45%	5%	4%	3%
Retención respiratoria	3%	2%	3%	4%
Tos	26%	33%	19%	22%
Laringoespasmo	13%	16%	7%	13%
Secreción	12%	13%	10%	12%
Desaturación inespecífica	2%	2%	1%	1%

*Eventos respiratorios menores, moderados y severos.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

SUPRANE (Desflurano USP) se asoció con índices más elevados (comparados con isoflurano) de tos, laringospasmos y secreciones, con un índice total de eventos respiratorios del 39%. De los pacientes pediátricos expuestos a SUPRANE (Desflurano USP), un 5% experimentó laringoespasmo severo (en asociación con una desaturación significativa, es decir, SpO_2 < 90% durante 15 segundos, o con requerimiento de Succinilcolina) en todas las edades, esto es de 2 a 16 años. Las incidencias grupales etarias individuales del laringoespasmo severo fueron de 9% para los niños de 2 a 6 años de edad, 1% para los de 7 a 11 y 1% para los de 12 a 16. La remoción de la **LMA™** bajo anestesia profunda (rango de CAM: 0,6 - 2,3, con una media de 1,12 CAM) se asoció con un mayor incremento en la frecuencia de los eventos adversos respiratorios en comparación con la remoción de la **LMA™** en vigilia o la remoción de la **LMA™** bajo anestesia profunda producida mediante el comparador. La frecuencia y la severidad de los eventos adversos no respiratorios fueron comparables en los dos grupos.
En estas condiciones, la incidencia de eventos respiratorios fue máxima en los niños de 2 a 6 años de edad. En consecuencia, no se dio inicio a estudios similares en niños de menos de 2 años de edad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Personas entrenadas en la administración de la anestesia general deben administrar SUPRANE (Desflurano USP). Para su administración sólo debe utilizarse un vaporizador específicamente diseñado y designado cuyo propósito es el uso con SUPRANE (Desflurano USP). Deben hallarse a disposición inmediata las herramientas necesarias para el mantenimiento de vías aéreas permeables, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y resucitación circulatoria.
SUPRANE (Desflurano USP) es administrado por inhalación. La administración de la anestesia general debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta del paciente. A medida que la anestesia con SUPRANE (Desflurano USP) se profundiza aumentan la hipotensión y la depresión respiratoria. La concentración alveolar mínima (CAM) de SUPRANE (Desflurano USP) se reduce a medida que aumenta la edad del paciente. La CAM de SUPRANE (Desflurano USP) se reduce asimismo mediante la administración concomitante de N_2O (ver Tabla 8). La dosis debe ajustarse de acuerdo con ello. La siguiente tabla presenta las potencias relativas medias en base a la edad y el efecto N_2O en pacientes con estado físico ASA (asociación Norteamericana de anestesiólogos) predominantemente I o II.
Las benzodiacepinas y los opioides reducen la CAM de SUPRANE (Desflurano USP) (Ver "Interacciones medicamentosas"). SUPRANE (Desflurano USP) también disminuye las dosis de agentes bloqueantes neuromusculares requeridos (Ver "Interacciones Medicamentosas"). La dosis debe ser ajustada de acuerdo a ello.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

Tabla 8: Efecto de la edad sobre la CAM de SUPRANE (Desflurano USP) media ± SD				
Edad	N*	100% oxígeno	N*	60 % de óxido nitroso/40% de oxígeno
2 semanas	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 semanas	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 meses	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 años	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 años	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 años	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 años	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 años	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 años	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 años	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = número de pares cruzados (empleando el método ascendente/descendente de respuesta binaria).

Medicación Preanestésica

Los temas tales como si premedicar o no y la elección del o los medicamento (s) deben tratarse de modo individual. En estudios clínicos, los pacientes programados para recibir anestesia con SUPRANE (Desflurano USP) recibieron a menudo medicación preanestésica, como opioides y/o benzodiacepinas, por vía IV.

Inducción

En adultos, algunos de ellos premedicados con opioides, una concentración inicial frecuente de SUPRANE (Desflurano USP) fue al 3%, incrementada en 0,5 a 1,0% cada 2 a 3 respiraciones.

Concentraciones inhaladas de 4-11%, SUPRANE (Desflurano USP), con N_2O o sin él, inducen la anestesia quirúrgica en un plazo de 2 a 4 minutos.

Cuando se investigó a SUPRANE (Desflurano USP) como el principal agente de inducción anestésica se observó una elevada incidencia de irritaciones de las vías aéreas superiores (apnea, retención respiratoria, laringoespasmo, tos y secreciones).

Durante la inducción en adultos, la incidencia global de la desaturación de oxihemoglobina (SpO_2 < 90%) fue de 6% (Ver "Reacciones adversas").

Después de la inducción en adultos con una droga intravenosa tal como el Tiopental o el Propofol, SUPRANE (Desflurano USP) puede ser administrado al comienzo a aproximadamente 0,5 a 1 x CAM, tanto sea el gas portador O_2 o una mezcla de N_2O/O_2. Se han administrado a pacientes, de manera segura, concentraciones inhaladas de SUPRANE (Desflurano USP) de más de 15%, en particular durante la inducción de la anestesia. Dichas concentraciones diluirían proporcionalmente la concentración de oxígeno; en consecuencia, el mantenimiento de una concentración adecuada de oxígeno podrá requerir una reducción del óxido nitroso o del aire cuando estos gases se usan en forma concomitante.

Mantenimiento

Los niveles quirúrgicos de la anestesia en adultos pueden ser mantenidos mediante concentraciones de 2,5% - 8,5% de SUPRANE (Desflurano USP), con el uso concomitante de óxido nitroso o sin él. En los niños, los niveles quirúrgicos de la anestesia pueden ser mantenidos por medio de concentraciones de SUPRANE

IF-2020-12979236-APN-DGA#ANMAT

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT

(Desflurano USP) entre 5,2% y 10%, con o sin el uso concomitante de óxido nitroso. Durante el mantenimiento de la anestesia con índices de ingreso de 2 l/min o más. La concentración alveolar de SUPRANE (Desflurano USP) se hallará por lo general dentro del 10% de la concentración inspirada.

Durante el mantenimiento de la anestesia, concentraciones crecientes de SUPRANE (Desflurano USP) producen disminuciones de la presión sanguínea dependientes de la dosis. Las caídas excesivas de la presión sanguínea pueden deberse a la profundidad de la anestesia; en tales casos se las puede corregir mediante la reducción de la concentración inhalada de SUPRANE (Desflurano USP).

Las concentraciones de SUPRANE (Desflurano USP) que exceden 1 CAM pueden incrementar la frecuencia cardíaca. En consecuencia, al usar esta droga la frecuencia cardíaca aumentada puede no ser confiablemente útil como signo de una anestesia adecuada.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos intubados

Desflurano está indicado para el mantenimiento de la anestesia en bebés y niños intubados.

Los niveles quirúrgicos de anestesia pueden mantenerse en niños con concentraciones de 5,2 a 10% de Desflurano con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

A pesar de que se han administrado concentraciones al final de hasta 18% de Desflurano en períodos de tiempo, si se utilizan altas concentraciones con óxido nitroso, asegúrese de que la mezcla inspirada contenga un mínimo de 25% de oxígeno.

SUPRANE (Desflurano USP) ha sido aprobado para el mantenimiento de la anestesia en lactantes y niños luego de la inducción de la anestesia con agentes diferentes a SUPRANE (Desflurano USP) cuando existe intubación traqueal.

SUPRANE (Desflurano USP) con N_2O o sin él y halotano con N_2O o sin él, fueron estudiados en 3 estudios clínicos de pacientes pediátricos de 2 semanas a 12 años de edad (media: 2 años) y estado físico ASA I o II. La concentración de SUPRANE (Desflurano USP) requerida para el mantenimiento de la anestesia general depende de la edad (Ver "Estudios Clínicos").

Las modificaciones de la presión sanguínea durante el mantenimiento de la anestesia con SUPRANE/N_2O/O_2 y su recuperación son similares a las observadas bajo halotano/N_2O/O_2.

Durante el mantenimiento de la anestesia, la frecuencia cardíaca es más rápida con SUPRANE que con halotano, en aproximadamente 10 latidos por minuto. Los pacientes fueron juzgados adecuados para recibir el alta de las unidades de cuidados post-anestésicos en el lapso de 1 hora, tanto con SUPRANE (Desflurano USP) como con Halotano. No hubo diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos entre los pacientes que recibieron SUPRANE (Desflurano USP) o Halotano.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca deben controlarse cuidadosamente durante el mantenimiento como parte de la evaluación de la profundidad de la anestesia

Farm. ANDREA RANO
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

Recuperación

La recuperación de la anestesia general debe ser cuidadosamente evaluada antes de que los pacientes reciban el alta.

Se debe tener cuidado de que se haya administrado una analgesia adecuada al paciente al final del procedimiento o al inicio. Al igual que con todos los anestésicos halogenados, la anestesia repetida en un corto período de tiempo debe abordarse con precaución.

Uso en pacientes con patología coronaria

En los pacientes con cardiopatía coronaria, es importante mantener los parámetros hemodinámicos normales para evitar la isquemia miocárdica. Un aumento rápido en la concentración de SUPRANE (Desflurano USP) está asociado a un marcado aumento del ritmo cardíaco, la presión arterial promedio, así como los niveles de epinefrina y norepinefrina. SUPRANE (Desflurano USP) no debe ser usado como único agente de inducción anestésica en pacientes con cardiopatía coronaria o aquellos en quienes son indeseables los incrementos de la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea. Se lo debe utilizar con otros fármacos, preferiblemente opioides e hipnóticos por vía intravenosa (Ver "Estudios Clínicos").

Uso en neurología

SUPRANE (Desflurano USP) puede producir un incremento, dependiente de la dosis, de la presión del líquido cefalorraquídeo (PLCR) cuando se lo administra a pacientes con lesiones ocupantes del espacio intracraneal. SUPRANE (Desflurano USP) debe administrarse a razón de 0,8 CAM o menos, en forma conjunta con inducción barbitúrica e hiperventilación (Hipocapnia), hasta la descompresión cerebral en pacientes con incrementos sospechados o conocidos de la PLCR. Se prestará apropiada atención al mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (Ver "Estudios Clínicos").

Observaciones relacionadas con el Uso del vaporizador

Se ha observado una decoloración amarillenta del SUPRANE, algunas veces acompañadas con partículas al observar a través del vidrio o después del drenado del vaporizador. La decoloración o presencia de partículas en estas situaciones no altera la calidad o eficacia del SUPRANE. Si se observan estas características revisar las instrucciones de uso del vaporizador para ver las acciones recomendadas.

Dosis en la insuficiencia renal y hepática

Se han usado concentraciones de 1 a 4% de SUPRANE (Desflurano USP) en óxido nitroso/oxígeno en pacientes con deterioro renal o hepático crónico y durante una cirugía de trasplante de riñón.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

Debido a su mínimo metabolismo, no debe esperarse que sea necesario un ajuste posológico en pacientes con deterioro renal o hepático.

Nueve pacientes que recibieron SUPRANE (N=9) fueron comparados con 9 pacientes que recibieron Isoflurano, todos con insuficiencia renal crónica (creatinina sérica: 1,5 - 6,9 mg/dl). No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las pruebas hematológicas o bioquímicas, incluidas las de evaluación de la función renal. De modo similar, no se hallaron diferencias en una comparación de pacientes sometidos a trasplante renal que recibieron SUPRANE (N=28) o Isoflurano (N=30).

Ocho pacientes que recibieron SUPRANE (Desflurano USP) fueron comparados con 6 pacientes que recibieron Isoflurano, todos con patología hepática crónica (hepatitis viral, hepatitis alcohólica o cirrosis). No se observaron diferencias en cuanto a las pruebas hematológicas o bioquímicas, incluidas las enzimas hepáticas y la evaluación de la función hepática.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Precaución ocupacional - No existe un límite para la exposición laboral específica a SUPRANE (Desflurano USP). No obstante, el Instituto Nacional de Administración de la Seguridad Ocupacional y la Salud (NIOSH) recomienda que ningún trabajador debe quedar expuesto a concentraciones máximas de más de 2 ppm de cualquier agente anestésicos halogenado durante un período que no deberá exceder 1 hora.

Las principales vías de exposición incluyen:

Contacto por la piel - Puede causar irritación de la piel. En caso de contacto, debe lavarse la piel de inmediato con gran cantidad de agua. Se quitarán las ropas y el calzado contaminados. Si hay irritación se buscará atención médica.

Contacto ocular - Puede causar irritación ocular. En caso de contacto deben lavarse los ojos de inmediato con gran cantidad de agua durante al menos 15 minutos. Si hay irritación se buscará atención médica.

Ingestión - No existen riesgos específicos diferentes a los efectos terapéuticos. NO debe inducirse el vómito, a menos que así se lo indique el personal médico. Nunca se dará nada por boca a una persona inconsciente. Si se han deglutido grandes cantidades de este material, búsquese atención médica de inmediato.

Inhalación - Si el sujeto ha olido vapores o experimenta mareos o cefalea se lo debe trasladar a un área con aire fresco. Las personas pueden experimentar asimismo los efectos que se describen a continuación.

Efectos cardiovasculares: pueden incluir fluctuaciones en la frecuencia cardíaca, cambios en la presión sanguínea, dolor en el pecho. Efectos respiratorios; pueden incluir falta de aliento, Broncoespasmo, laringoespasmo, depresión respiratoria. *Efectos gastrointestinales*: pueden incluir náusea, malestar estomacal, pérdida de apetito. Efectos sobre el sistema nervioso: pueden incluir ataxia, temblor, alteración del habla, letargo, dolor de cabeza, mareo, visión borrosa.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

Los efectos predichos de la hiperexposición aguda a la inhalación de SUPRANE (Desflurano USP) incluyen cefaleas, mareos o (en casos extremos) inconsciencia (Ver "Sobredosis").

No existen eventos adversos documentados de exposición crónica a los vapores de los anestésicos halogenados (Waste Anesthesic Gases [gases anestésicos residuales] o WAG) en el lugar de trabajo. Si bien los resultados de algunos estudios epidemiológicos sugieren un vínculo entre la exposición a los anestésicos halogenados y un aumento de los problemas de salud (en particular abortos espontáneos), la relación no es concluyente. Dado que la exposición a WAG constituye uno de los factores posibles entre los hallazgos de estos estudios, el personal de quirófano y en particular las mujeres embarazadas deben reducir la exposición a un mínimo.

Entre las precauciones se cuentan una adecuada ventilación general en el quirófano; el uso de un sistema de barrido bien diseñado y bien mantenido; prácticas laboratorios dirigidas a reducir a un mínimo los escapes y derrames mientras el agente anestésico se encuentra en uso; y el mantenimiento del equipo de rutina a fin de reducir los escapes.

En correspondencia con los datos clínicos, las concentraciones deberían llegar en el aire inspirado a 2% - 3% antes de que sea probable que las personas experimenten mareos u otros efectos fisiológicos.

CONTRAINDICACIONES

El uso de SUPRANE (Desflurano USP) está contraindicado en los siguientes cuadros:

- Susceptibilidad genética conocida o sospechosa a la hipertermia maligna.
- Pacientes en quienes está contraindicada la anestesia general.
- Pacientes con sensibilidad conocida a SUPRANE (Desflurano USP) o a otros agentes halogenados (Ver "Advertencias y Precauciones").
- Pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de moderada a severa tras la anestesia con SUPRANE (Desflurano USP) u otros agentes halogenados y que no pueden ser explicados de otra manera.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertermia maligna

En sujetos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado musculoesquelético hipermetabólico que conduce a una elevada demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles, SUPRANE (Desflurano USP) indujo una hipertermia maligna. El síndrome clínico se presenta con hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos pueden aparecer asimismo durante la anestesia ligera: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

El tratamiento de la hipertermia maligna comprende la interrupción de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico por vía intravenosa y la aplicación de un tratamiento de sostén (consultar la información para la prescripción de dantroleno sódico por vía intravenosa para obtener información adicional acerca del manejo del paciente). Posteriormente puede aparecer insuficiencia renal; el flujo urinario debe ser monitoreado y, de ser posible, sostenido.
Se han reportado resultados fatales de hipertermia maligna con Desflurano.

Hipercalemia Perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalatorios, se ha asociado a raros incrementos en los niveles de potasio sérico, lo cual ha conducido durante el período postquirúrgico a arritmias cardíacas y la muerte. Los pacientes con enfermedad neuromuscular latente o evidente, en particular con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de Succinilcolina se ha asociado con la mayor parte de estos casos, aunque no con todos ellos. Estos pacientes experimentaron asimismo elevaciones significativas de los niveles de la creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, cambios en la orina correspondientes a una mioglobinuria. Pese a la similitud de su presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió signos o síntomas de rigidez muscular o un estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación posterior de la patología neuromuscular latente

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

SUPRANE no está recomendado para la inducción de la anestesia general mediante máscara en niños debido a la elevada incidencia de reacciones adversas respiratorias moderadas a severas, entre ellas laringoespasmo, tos, retención respiratoria y secreción, observadas en los estudios clínicos (Ver "Estudios Clínicos").
SUPRANE (Desflurano USP) no ha sido aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados, debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, entre ellas tos, laringoespasmo y secreciones (Ver "Estudios Clínicos"). Se tendrá cautela al usar SUPRANE (Desflurano USP) para el mantenimiento de la anestesia mediante máscara laríngea (**LMA™**) en niños de 6 años de edad o menores, debido a una mayor potencialidad de eventos adversos respiratorios, por ejemplo tos y laringoespasmo, en especial en caso de remoción de la máscara laríngea **LMA™** bajo anestesia profunda (Ver "Uso en pediatría").
Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringospasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.
Cuando SUPRANE (Desflurano USP) se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Darío Zorzoli
Presidente

Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con el cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.
La recuperación de la anestesia en los niños puede provocar un breve estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

Interacciones con absorbentes de dióxido de carbono disecados

Desflurano, al igual que algunos otros anestésicos inhalatorios, puede reaccionar con los absorbentes desecados de dióxido de carbono (CO2) para producir en algunos pacientes niveles elevados de carboxihemoglobina. Los informes de casos sugieren que el hidróxido de bario y la cal sodada se desecan cuando se pasan gases frescos a través del recipiente de CO 2 con altas velocidades de flujo durante muchas horas o días. Cuando el médico sospeche que el absorbente de CO 2 se ha desecado, lo debe reemplazar antes de la administración de SUPRANE (Desflurano USP).

Trastornos Hepatobiliares

Con el uso de anestésicos halogenados se han informado disrupción de la función hepática, ictericia y necrosis hepática fatal; estas reacciones parecen indicar hipersensibilidad. Tal como sucede con otros agentes anestésicos halogenados, SUPRANE (Desflurano USP) puede causar hepatitis por sensibilización en pacientes sensibilizados por exposición previa a anestésicos halogenados (Ver "Contraindicaciones").
La cirrosis, la hepatitis viral u otras patologías hepáticas preexistentes pueden ser la razón para seleccionar un anestésico diferente a uno halogenado. Igual que en el caso de todos los anestésicos halogenados, la anestesia repetida en un período breve debe abordarse con precaución.

Neurotoxicidad pediátrica

Estudios publicados realizados en animales demuestran que la administración de drogas anestésicas y sedantes que bloquean los receptores de NMDA y/o potencian la actividad de GABA, aumentan la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo y producen déficits cognitivos a largo plazo cuando se usan durante más de 3 horas. La importancia clínica de estos hallazgos no está clara. Sin embargo, según los datos disponibles, se cree que la ventana de vulnerabilidad a estos cambios se correlacionan con exposiciones en el tercer trimestre de gestación a través de los primeros meses de vida, pero puede extenderse a aproximadamente tres años de edad en humanos.
Algunos estudios publicados realizados en niños sugieren que pueden producirse déficits similares, después de exposiciones repetidas o prolongadas a agentes anestésicos a temprana edad y que pueden resultar en efectos adversos cognitivos o conductuales. Estos estudios tienen limitaciones sustanciales y no está claro si los

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

efectos observados se deben al anestésico y administración de drogas sedantes o a otros factores como la cirugía o enfermedades subyacentes.
Los medicamentos anestésicos y sedantes son una parte necesaria del cuidado de los niños que necesitan cirugía, procedimientos o pruebas que no pueden retrasarse, y no se ha demostrado que ningún medicamento específico sea más seguro que ningún otro. Ante decisiones en el procedimiento electivo que requieren anestesia deben tener en cuenta los beneficios del procedimiento contra los riesgos potenciales.

Resultados de laboratorio

Tal como cuando se utilizan otros agentes anestésicos, pueden presentarse elevaciones transitorias de la glucosa y del recuento leucocitario.

Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QTc, ha sido muy raramente reportada asociado con Torsade de pointes. Se debe tener precaución cuando se administre Desflurano a pacientes susceptibles (por ejemplo, pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que tomen fármacos que puedan prolongar el intervalo QT).

EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal se observo toxicidad embriofetal (reducción viable de fetos y/o pérdida incrementada después de la implantación), en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de hasta 1 CAM Desflurano durante 4 horas al día durante organogénesis.
Estudios publicados en primates gestantes demuestran que la administración durante el período de desarrollo cerebral máximo, de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de NMDA y/o potencian la actividad de GABA, aumenta la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo de la descendencia cuando se usa durante más de 3 horas.
No hay datos sobre la exposición al embarazo en primates correspondientes a períodos anteriores al tercer trimestre en humanos [Ver "Datos"].
Antecedente de riesgo de defectos congénitos mayores y aborto involuntario estimados para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen antecedentes de riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., los antecedentes de riesgo de defectos congénitos mayores y el aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos estimado son de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

FARM. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

PROYECTO DE PROSPECTO

DATOS

Datos de animales

Ratas preñadas fueron expuestas a 8,2% de Desflurano (1 CAM; 60% de oxígeno) durante 0.5, 1 o 4 horas CAM por día durante la organogénesis (Del 6 al 15 día de gestación).

Se observó toxicidad embriofetal (aumento de pérdida post-implantación y reducción de fetos viables) y toxicidad materna (reducción del peso corporal) en el grupo de tratamiento de 4 horas. No hubo evidencia de malformaciones en ningún grupo.

Conejas preñadas fueron expuestas a 8,9% de Desflurano (1 CAM; 60% de oxígeno) durante 0.5, 1 o 3 horas por día durante la organogénesis (Del 6-18 día de gestación). Se observo toxicidad fetal (reducción de fetos viables) en el grupo de tratamiento de 3 horas y toxicidad materna (reducción del peso corporal). No hubo evidencia de malformaciones en ningún grupo.

Ratas preñadas fueron expuestas a 8,2% de Desflurano (1 CAM; 60% de oxígeno) durante 0,5, 1 y 4 horas por día desde la gestación tardía y hasta la lactancia (día 15 de gestación al día 21 de lactancia). Se observo disminución del peso corporal de las crías y toxicidad materna (aumento de la mortalidad y reducción del aumento de peso corporal) en el grupo de 4 horas por día.

En este estudio no se evaluó la función neuroconductual, el aprendizaje y la memoria o la reproducción en los cachorros de primera generación (F1).

En un estudio publicado en primates, la administración de una dosis anestésica de ketamina durante 24 horas en el Día 122 de gestación aumentó la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo del feto. En otros estudios publicados, la administración de isoflurano o propofol por 5 horas en el día de gestación 120 resultó en un aumento de la apoptosis neuronal y oligodendrocitaria en el cerebro en desarrollo de la descendencia. Con respecto al desarrollo del cerebro en el ser humano, este período de tiempo corresponde al tercer trimestre de gestación.

La importancia clínica de estos hallazgos no está clara; sin embargo, estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con déficits cognitivos a largo plazo (Ver "Advertencias y Precauciones).

No se observó efecto teratogénico en exposiciones acumulativas de aproximadamente 10 y 13 CAM por hora a 1 hora CAM por día durante la organogénesis en ratas o conejos. A dosis más altas aumentó la incidencia de pérdida post-implantación y la toxicidad materna.

Sin embargo, a las 10 horas CAM de exposición acumulativa en ratas, se observó aproximadamente un 6% de disminución del peso de los cachorros machos en cesárea por parto prematuro.

Ratas expuestas a SUPRANE (Desflurano USP) a 1 hora CAM por día desde el día 15 de gestación hasta el día 21 de lactancia, no mostró signos de distocia. El peso corporal de las crías al nacer y durante la lactancia fue comparable al de las crías de

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

control. No se informaron cambios de comportamiento relacionados con el tratamiento en estas crías durante la lactancia.

TRABAJO DE PARTO Y PARTO: No se ha demostrado la seguridad de SUPRANE durante el parto o el trabajo de parto. SUPRANE (Desflurano USP) es un relajante uterino y reduce el flujo sanguíneo uterino-placentario.

LACTANCIA: No se conoce si esta droga es excretada a través de la leche materna humana. Puesto que muchas drogas son excretadas por esta vía, debe tenerse precaución cuando se administre SUPRANE a una mujer que amamanta.

USO EN PEDIATRÍA

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

SUPRANE (Desflurano USP) se encuentra aprobado para el mantenimiento de la anestesia en lactantes y niños bajo intubación traqueal a continuación de la inducción de la anestesia con agentes diferentes a SUPRANE (Desflurano USP).

SUPRANE (Desflurano USP) no se recomienda para la inducción de la anestesia general por vía de máscara en niños dada la elevada incidencia de reacciones adversas respiratorias moderadas a severas, entre ella laringoespasmo (50%), tos (72%), retención respiratoria (68%), aumento de las secreciones (21%) y desaturación de oxihemoglobina (SpO_2 < 90%) (26%), observadas en estudios clínicos (Ver "Estudios Clínicos") SUPRANE no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados, debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, entre ellas tos (26%), laringoespasmo (13%) y secreciones (12%) (Ver "Estudios Clínicos"). Se tendrá cautela cuando se use SUPRANE (Desflurano USP) para el mantenimiento de la anestesia mediante máscara laríngea (**LMA™**) en niños de 6 años de edad o menores, dada la mayor potencialidad de eventos adversos respiratorios, por ejemplo, tos y laringoespasmo, en especial en caso de remoción de la máscara laríngea **LMA™** bajo anestesia profunda (Ver "Advertencias y Precauciones").

Cuando el SUPRANE (Desflurano USP) se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringospasmos y cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

Estudios publicados en animales jóvenes muestran que la administración de anestésicos y sedantes, como SUPRANE (Desflurano USP), que bloquean los receptores NMDA o potencian la actividad GABA durante el período de crecimiento rápido del cerebro o sinaptogénesis, da como resultado pérdida generalizada de

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

células neuronales y de oligodendrocitos en el cerebro en desarrollo y alteraciones en la morfología sináptica y neurogénesis. Basado en comparaciones entre especies, se cree que la ventana de vulnerabilidad a estos cambios se correlaciona con las exposiciones en el tercer trimestre de gestación durante los primeros meses de vida, pero puede extenderse a aproximadamente 3 años de edad en humanos.

En primates, la exposición a 3 horas de ketamina que produjo un plano quirúrgico ligero de anestesia, no aumentó la pérdida de células neuronales, sin embargo, los regímenes de tratamiento de 5 horas o más de isoflurano aumentaron la pérdida de células neuronales. Datos de roedores tratados con isoflurano y primates tratados con ketamina sugieren que las pérdidas de células neuronales y de oligodendrocitos están asociadas con déficits cognitivos prolongados en el aprendizaje y la memoria.

No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos, y los proveedores de atención médica deben equilibrar los beneficios de la anestesia apropiada en mujeres embarazadas, neonatos y niños pequeños que requieren procedimientos con los riesgos potenciales sugeridos por los datos no clínicos. (ver "Advertencias y Precauciones)

USO EN GERIATRÍA

La concentración alveolar mínima (CAM) de SUPRANE (Desflurano USP) disminuye a medida que aumenta la edad del paciente. Se debe ajustar la dosis como corresponda. La CAM promedio de SUPRANE (Desflurano USP) en un paciente de 70 años de edad corresponde a dos tercios de la CAM en un paciente de 20 años de edad (Ver "dosis y administración").

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR UN VEHÍCULO Y OPERAR MAQUINARIA

No hay información acerca de los efectos de SUPRANE (Desflurano USP), a continuación de la anestesia, en relación con la capacidad de conducir un vehículo u operar maquinarias. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que, la capacidad de llevar a cabo estas tareas puede verse alterada luego de recibir agentes anestésicos. Se recomienda evitar dichas actividades por un período de 24 hs.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia a partir de estudios clínicos

La información obtenida a partir de eventos adversos proviene de estudios clínicos controlados, la mayor parte de los cuales fue llevada a cabo en EE.UU. Los estudios fueron efectuados mediante el uso de una diversidad de pre-medicaciones, otros anestésicos y procedimientos quirúrgicos de variada duración.

En su mayoría, los eventos adversos informados fueron leves y transitorios, pudiendo ser reflejo de los procedimientos quirúrgicos, las características del paciente (incluida su enfermedad) y/o las medicaciones administradas.

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

De los 2143 pacientes expuestos a SUPRANE (Desflurano USP) en los estudios clínicos, 370 adultos y 152 niños fueron inducidos solamente con SUPRANE (Desflurano USP) y 987 pacientes fueron mantenidos principalmente con SUPRANE (Desflurano USP). Las frecuencias aportadas reflejan el porcentaje de pacientes que presentaron el evento.

Cada paciente fue contado una vez por cada tipo de evento adverso. Se los presenta por orden alfabético, de acuerdo con los sistemas de órganos corporales.

Tabla 11: Frecuencia de eventos ocurridos en más de 1% de los pacientes incluidos en estudios clínicos (según informes considerados como "probablemente relacionado desde el punto de vista causal")	
Inducción (uso como agente inhalatorio por máscara)	
Pacientes adultos (N=370)	Tos 34%, retención respiratoria 30%, apnea 15%, aumento de secreciones*, laringoespasmo*, desaturación de oxihemoglobina (SpO_2<90%)*, faringitis*
Mantenimiento o recuperación – pacientes adultos y pediátricos intubados (N=687)	
Cuerpo entero	Cefaleas
Cardiovasculares	Bradicardia, hipertensión, arritmia nodal, taquicardia
Digestivos	Náuseas 27%, vómitos 16%
Sistema nervioso	Aumento de la salivación
Respiratorios	Apnea*, retención respiratoria, aumento de la tos*, laringoespasmo*, faringitis
Sentidos	Conjuntivitis (hiperemia conjuntival)

*incidencia de los eventos 3% - 10%

Frecuencia de eventos adversos ocurridos en menos de 1% de los pacientes (según informes considerados como "probablemente relacionados desde el punto de vista causal")	
Informados en 3 pacientes o más, sin consideración de severidad	
Las reacciones adversas informadas sólo a partir de experiencias de postcomercialización o en la literatura, no observadas en experiencias clínicas, son consideradas raras y se las presenta en *itálica*	
Cardiovasculares	Arritmia, bigeminismo, electrocardiograma anormal, isquemia de miocardio, vasodilatación
Digestivos	Hepatitis
Sistema nervioso	Agitación, mareos
Respiratorios	Asma, disnea, hipoxia

Frecuencia de eventos adversos ocurridos en menos de 1% de los pacientes de estudios clínicos (según informes considerados como "de relación causal desconocida")	
Informados en 3 pacientes o más, sin consideración de severidad	
Cuerpo entero	Fiebre
Cardiovasculares	Hemorragia, infarto de miocardio
Metabólicos y nutricionales	Aumento de la creatinfosfoquinasa
Sistema musculoesquelético	Mialgia
Piel y apéndices	Prurito

EXPERIENCIA DE POSTCOMERCIALIZACIÓN

Durante el uso de SUPRANE (Desflurano USP) a continuación de su aprobación se han identificado las siguientes reacciones adversas. Puesto que estas reacciones son informadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO: Coagulopatía

TRASTORNOS NUTRICIONALES Y METABÓLICOS: Hipercalemia, hipocalemia, acidosis metabólica

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Convulsiones
TRASTORNOS OCULARES: Ictericia ocular
TRASTORNOS CARDÍACOS: Paro cardíaco, Torsade de pointes, insuficiencia ventricular, hipoquinesia ventricular y fibrilación atrial, QT prolongado en electrocardiograma.
TRASTORNOS VASCULARES: Hipertensión maligna, hemorragia, hipotensión, shock
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES: Paro respiratorio, insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria, Broncoespasmo, hemoptisis
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: Pancreatitis aguda, dolor abdominal
TRASTORNOS HEPATOBILIARES: Insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis citolítica, colestasis, ictericia, anomalías del funcionamiento hepático, trastorno hepático
TRASTORNOS CUTÁNEOS Y SUBCUTÁNEOS: Urticaria, eritema
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS, DEL TEJIDO CONECTIVO Y OSEOS: Rabdomiólisis
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN: Hipertermia maligna, astenia, malestar
INVESTIGACIONES: Modificaciones electrocardiográficas en ST-T, inversión de la onda T del electrocardiograma, aumento de transaminasas, aumento de alanino aminotransferasa, aumento de Aspartato aminotransferasa, aumento en la bilirrubina sanguínea, resultados anormales en pruebas de coagulación, aumento del amoníaco.
LESIÓN, INTOXICACIÓN Y COMPLICACIONES POR EL PROCEDIMIENTO *: Taquiarritmia, palpitaciones, ardor ocular, ceguera temporal, encefalopatía, queratitis ulcerosa, hiperemia ocular, reducción de la agudeza visual, irritación ocular, mareos, migraña, fatiga, exposición accidental, sensación de ardor en la piel, error en la administración del medicamento.
*Todas las reacciones clasificadas en el SOC fueron exposiciones accidentales de personas que no eran pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se informaron en los estudios clínicos interacciones adversas clínicamente significativas producidas por drogas preanestésicas de uso común o drogas usadas durante la anestesia (Miorrelajantes, fármacos intravenosos y anestésicos locales). El efecto de SUPRANE (Desflurano USP) sobre la eliminación de otras drogas no ha sido determinado. En cerdos, de modo similar a Isoflurano, SUPRANE no predispone a arritmias ventriculares prematuras en presencia de adrenalina infundida exógenamente.

Benzodiacepinas y opioides

Las benzodiacepinas y los opioides reducen el monto de SUPRANE (Desflurano USP) (CAM) necesario para la producción de anestesia. Este efecto se muestra en la tabla

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

9 respecto del Midazolam intravenoso (25-50 µg/kg) y el Fentanilo intravenoso (3-6 µg/kg) en pacientes de 2 diferentes grupos etarios.

Tabla 9: CAM de SUPRANE (Desflurano USP) en comparación con fentanilo o midazolam. Media ±DS (reducción porcentual)		
Dosis	18 - 30 años	31 - 65 años
sin fentanilo	6,4 ± 0,0	6,3 ± 0,4
fentanilo, 3 µg/kg	3,5 ± 1,9 (46%)	3,1 ± 0,6 (51%)
fentanilo, 6 µg/kg	3,0 ± 1,2 (53%)	2,3 ± 1,0 (64%)
sin midazolam	6,9 ± 0,1*	5,9 ± 0,6
midazolam, 25 µg/kg	-	4,9 ± 0,9 (16%)
midazolam, 50 µg/kg	-	4,9 ± 0,5 (17%)

Agentes bloqueantes neuromusculares

El uso concomitante de bloqueadores beta puede exagerar los efectos cardiovasculares de los anestésicos inhalatorios, incluidos la hipotensión y los efectos inotrópicos negativos.

Los relajantes musculares comúnmente usados son potenciados por el SUPRANE (Desflurano USP). El ED95 de Vecuronio es un 14% más bajo con SUPRANE (Desflurano USP) que con Isoflurano.

Las concentraciones anestésicas equilibradas de SUPRANE (Desflurano USP) administradas durante 15 minutos o más antes del examen) redujeron la DE95 de la Succinilcolina en aproximadamente un 30%, y la del Atracurio y Pancuronio en aproximadamente el 50%, comparado con la anestesia por medio de N_2O/opioides (ver Tabla 10). El ED95 de Vecuronio es un 14% más bajo con SUPRANE (Desflurano USP) que con Isoflurano. La recuperación del bloqueo neuromuscular es más prolongada con SUPRANE (Desflurano USP) que con el Isoflurano.

Las dosis de Pancuronio, Atracurio, Suxametonio y Vecuronio necesarias para producir una depresión del 95% en la transmisión neuromuscular (DE95) a diferentes concentraciones de SUPRANE (Desflurano USP) se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10					
DOSIS DE RELAJANTE MUSCULAR CAUSANTE DE UNA DEPRESIÓN DEL 95% EN EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR					
Desflurano	Concentración	Pancuronio	Atracurio	Succinilcolina	Vecuronio
0,65 CAM	N2O/O2 al 60%	0.0264	0.1336	-	-
1,25 CAM	N2O/O2 al 60%	0.0184	0.1196	-	-
1,25 CAM	O2 al 100%	0.0225	0.1207	0.3608	0.0199

La reducción de la dosis de los agentes bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia puede dar lugar a la instalación demorada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o una relajación muscular inadecuada,

Fanny ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

dado que la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares requiere equilibración del músculo con la presión parcial aportada por SUPRANE.
Entre las drogas no despolarizantes, se han estudiado las interacciones del Pancuronio, el Atracurio y el Vecuronio. En ausencia de criterios específicos: 1) en relación con la entubación endotraqueal no debe reducirse la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes o de la Succinilcolina; 2) Durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes se vea reducida en comparación con la que se administra durante la anestesia con N_2O/opioides. La administración de dosis complementarias de relajantes musculares debe ser guiada por la respuesta a la estimulación neural.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO):
El uso concomitante de inhibidores de la MAO y anestésicos por inhalación puede aumentar el riesgo de inestabilidad hemodinámica durante la cirugía o los procedimientos médicos.

Uso concomitante de N_2O
La administración concomitante de N_2O reduce la CAM de SUPRANE (Desflurano USP) (Ver "Dosis y administración").

INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD
No se efectuaron con SUPRANE (Desflurano USP) estudios de carcinogenicidad animal. Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo no demostraron mutagenicidad o daño cromosómico provocados con SUPRANE (Desflurano USP). Las pruebas de genotoxicidad incluyeron el test de mutación de Ames, el análisis de metafases en linfocitos humanos y el ensayo de micronúcleos en ratones.
La fertilidad no se vio afectada después de una exposición de 1 CAM - hora por día (63 y 14 CAM – horas acumulativas en machos y hembras, respectivamente). Con dosis mayores se observó toxicidad parental (muertes y reducción del aumento de peso), que podría afectar a la fertilidad.
En estudios de macacos Rhesus fetales publicados, el isoflurano expuesto en el útero durante 5 horas, o el propofol por vía parenteral expuesto durante 5 horas, produjo un aumento de la apoptosis neuronal y oligodendrocítica en el desarrollo del cerebro de la descendencia.
Un estudio publicado en primates mostró que la ketamina administrada por vía intravenosa durante 24 horas incrementó la apoptosis neuronal.
Con respecto a la comparación del desarrollo del cerebro a través de especies, este período de tiempo corresponde al tercer trimestre de gestación en el ser humano a lo largo de los primeros meses de vida, pero puede extenderse a aproximadamente 3 años de edad en el ser humano. La importancia clínica de estos hallazgos no clínicos no

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

está clara; sin embargo, estudios en animales sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con déficits cognitivos a largo plazo (ver Embarazo y Lactancia).

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis de SUPRANE (Desflurano USP) pueden presentarse como: profundización de la anestesia, depresión cardiaca y/o respiratoria en pacientes con respiración espontánea y depresión cardíaca en pacientes ventilados, en quienes puede presentarse hipercapnia e hipoxia sólo en un último estadío.

En caso de sobredosis o de sospecha de éste, se tomarán las siguientes medidas: interrupción de la administración de SUPRANE (Desflurano USP), mantenimiento de una vía aérea permeable, comienzo de la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantenimiento de una función cardiovascular adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/ 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envase de aluminio 240 ml.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30°C.

Almacenar el frasco en posición vertical. Para evitar derrames, colocar firmemente la tapa a la válvula del frasco, pero sin apretar demasiado.

SUPRANE se ha de mantener en su envase original hasta el momento de usar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Baxter

Elaborado por Baxter Healthcare Corporation

Guayama, Puerto Rico 00784 USA

Importado y distribuido en Argentina:

Droguería Aponor S.A.

Olive 836 (S2013BMD) Rosario - Pcia. Santa Fe – Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 45052

Dirección Técnica: Farm. Andrea Inés Ramos

Baxter y Suprane son marcas de Baxter International Inc.

Fecha última revisión:

CCSI: 4002017apr06

Farm. ANDREA RAMOS
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

Droguería Aponor S.A.
Lic. Bruno Zorzoli
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51165684-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 8 de Junio de 2021

Referencia: Prospecto prod. SUPRANE EX-2019-68778901- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.08 11:20:48 -03:00

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.08 11:20:51 -03:00