



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **7414**

BUENOS AIRES, 14 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004462-15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SUPRANE / DESFLURANO USP, forma farmacéutica y concentración: LÍQUIDO VOLÁTIL PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INHALATORIA, DESFLURANO USP 100 %, autorizado por el Certificado N° 45.052.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 200 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

Rp.
7.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 7414

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 140 a 199, desglosando de fojas 140 a 159, para la Especialidad Medicinal denominada LÍQUIDO VOLÁTIL PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INHALATORIA, DESFLURANO USP 100 %, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.052 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004462-15-3

DISPOSICIÓN N° 7414

nc

2

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

sp. H



14 SEP 2015

**Suprane
Desflurano USP**

Líquido volátil para administración por vía inhalatoria.

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

Deberá ser usado por médicos anestesiólogos o personal autorizado para el uso de anestesia.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Desflurano USP 100 %

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico inhalatorio.
Código ATC: N01A B07

DESCRIPCIÓN

SUPRANE (Desflurano USP) es un líquido para inhalación, volátil e incoloro, que contiene 100% de desflurano.

INDICACIONES

Inducción de la anestesia en adultos

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

SUPRANE 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 especiales de empleo").

Mantenimiento de la anestesia

SUPRANE 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 está indicado para el mantenimiento de la anestesia en lactantes y niños. 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, laringoespasma y secreciones (Ver "advertencias y precauciones especiales de uso" y "estudios clínicos")

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Las modificaciones de los efectos clínicos de SUPRANE siguen con rapidez a las variaciones de la concentración inspirada. La duración de la anestesia y una selección de medidas de recuperación en relación con SUPRANE se presentan en los cuadros siguientes:

En 178 pacientes ambulatorias de sexo femenino sometidas a laparoscopia, premedicadas con fentanilo (1,5 – 2,0 µg/kg) se dio inicio a la anestesia con 2,5 mg/kg de propofol, SUPRANE /N₂O al 60% en O₂ o sólo SUPRANE /O₂. La anestesia fue mantenida con 1,5 – 9,0 mg/kg/h de propofol, SUPRANE al 2,6% - 8,4% en N₂O al 60% en O₂ o SUPRANE al 3,1% - 8,9% en O₂.

Farm. Paola V. Veinschelbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

Rep. f.

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

Inducción	Propofol	Propofol	SUPRANE /N ₂ O	SUPRANE /O ₂
Mantenimiento	Propofol/N ₂ O	SUPRANE /N ₂ O	SUPRANE /N ₂ O	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 \pm 53 (8 - 336)	45 \pm 35 (11 - 178)	44 \pm 29 (14 - 149)	41 \pm 26 (19 - 126)
Tiempo hasta la apertura ocular	7 \pm 3 (2 - 19)	5 \pm 2 * (2 - 10)	5 \pm 2 * (2 - 12)	4 \pm 2 * (1 - 11)
Tiempo hasta mencionar el nombre	9 \pm 4 (4 - 22)	8 \pm 3 (3 - 18)	7 \pm 3 * (3 - 16)	7 \pm 3 * (2 - 15)
Tiempo hasta ponerse de pie	80 \pm 34 (40 - 200)	86 \pm 55 (30 - 320)	81 \pm 38 (35 - 190)	77 \pm 38 (35 - 200)
Tiempo hasta caminar	110 \pm 6 (47 - 285)	122 \pm 85 (37 - 375)	108 \pm 59 (48 - 220)	108 \pm 66 (49 - 250)
Tiempo hasta estar adecuado para el alta	152 \pm 75 (66 - 375)	157 \pm 80 (73 - 385)	150 \pm 66 (68 - 310)	155 \pm 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 N₂O (inducción y mantenimiento). Los resultados de comparaciones de más de 1 h después de la anestesia no muestran diferencias intergrupales pero sí una considerable variabilidad intragrupal.

En 88 pacientes ambulatorios no premedicados se inició la anestesia con 3 a 9 mg/kg de tiopental o SUPRANE en O₂. La anestesia fue mantenida con isoflurano al 0,7% - 1,4% en N₂O al 60%, SUPRANE al 1,8% - 7,7% en N₂O al 60% o SUPRANE al 4,4% - 11,9% en O₂.

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 \pm DS (rango)

Inducción	Tiopental	Tiopental	Tiopental	SUPRANE /O ₂
Mantenimiento	Isoflurano/N ₂ O	SUPRANE /N ₂ O	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 \pm 23 (11 - 94)	50 \pm 19 (16 - 80)	50 \pm 27 (16 - 113)	51 \pm 23 (19 - 117)
Tiempo hasta la apertura ocular	13 \pm 7 (5 - 33)	9 \pm 3 * (4 - 16)	12 \pm 8 (4 - 39)	8 \pm 2 * (4 - 13)

Suprane

Proyecto de prospecto

7414

Original



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)

*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 h 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 (3%) o isoflurano (0,6%) en N_2O 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 ($p < 0,05$)

Tabla 3: Pruebas de recuperación: Porcentaje de valores basales prequirúrgicos - 16 pacientes de sexo masculino, 22 de sexo femenino, de 20 a 65 años de edad - Porcentaje: media ± DS.				
	60 min después de la anestesia		90 min después de la anestesia	
Mantenimiento	SUPRANE / N_2O	isoflurano / N_2O	SUPRANE / N_2O	isoflurano / N_2O
Confusión Δ	66 ± 6	47 ± 8	75 ± 7 *	56 ± 8
Fatiga Δ	70 ± 9 *	47 ± 8	89 ± 12 *	47 ± 8
Somnolencia Δ	65 ± 5 *	36 ± 8	76 ± 7 *	49 ± 9
Torpeza Δ	65 ± 5	49 ± 8	80 ± 7 *	57 ± 9
Comodidad	59 ± 7 *	30 ± 6	60 ± 8 *	31 ± 7
Puntaje de DSST +	74 ± 4 *	50 ± 9	75 ± 4 *	55 ± 7
Test de Trieger **	67 ± 5	74 ± 6	90 ± 6	83 ± 7

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

Farm. Paola V. Veinscheibaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Dantex Argentina S.A.

fp.
Cy 2



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

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

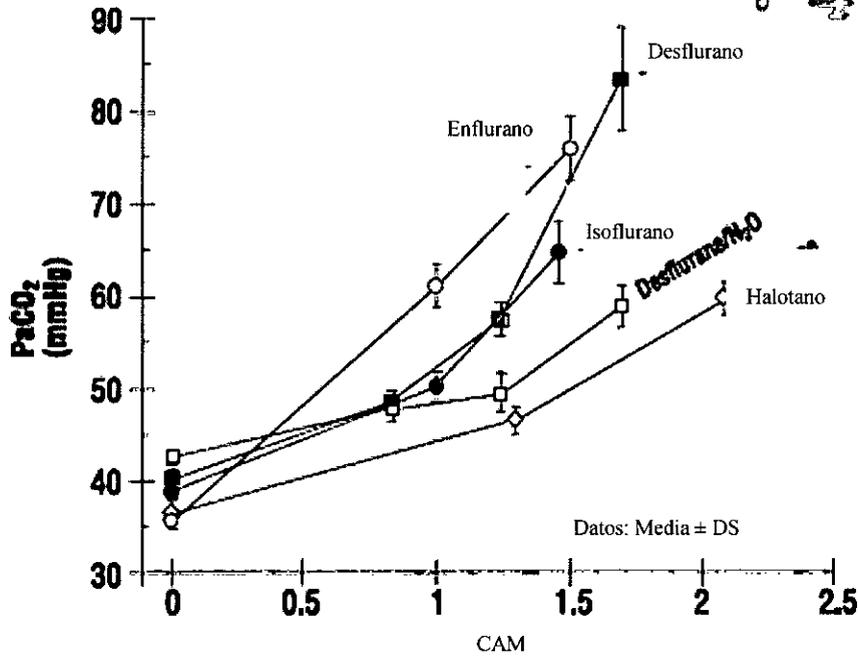
Cuando los mismos voluntarios respiraron espontáneamente durante la anestesia con SUPRANE se redujeron la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media, aumentaron el índice cardíaco, la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la presión venosa central (PVC) en comparación con los valores 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 de 3% a 12% redujo el volumen ventilatorio y aumentó la presión arterial de dióxido de carbono y la frecuencia respiratoria. La combinación de N₂O al 60% y una concentración dada de SUPRANE arrojaron resultados similares a los producidos por SUPRANE solo. La depresión respiratoria producida por SUPRANE es similar a la provocada por otros agentes inhalatorios potentes.

El uso de concentraciones de SUPRANE superiores a 1,5 CAM puede producir apnea.

Figura 1: PaCO₂ durante la ventilación espontánea en voluntarios no estimulados


 Farm. Paola V. Vainscheibaum
 M.N. 11735 - M.P. 20258
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
 Especialista de Asuntos Regulatorios
 Baxter Argentina S.A.



Nota: Los datos referidos a enflurano, halotano e isoflurano provienen de estudios previos.

Propiedades farmacocinéticas

Debido a la naturaleza volátil de SUPRANE en las muestras de plasma, el perfil de absorción y lavado de SUPRANE se utilizó como sucedáneo de la farmacocinética plasmática. SUPRANE es un anestésico inhalatorio líquido volátil mínimamente biotransformado en el hígado humano. Menos de 0,02% del monto absorbido de SUPRANE puede recuperarse en forma de metabolitos urinarios (en comparación con 0,2% en el caso del isoflurano). Ocho voluntarios sanos de sexo masculino inhalaban en primer término N₂O al 70%/O₂ al 30% durante 30 minutos y luego una mezcla de SUPRANE 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 (F_I y F_A). A los 30 minutos, el valor de F_A/F_I (absorción) fue para SUPRANE de 0,91, en comparación con 1,00 para N₂O, 0,74 para el isoflurano y 0,58 para el halotano (ver figura 2). Los índices de absorción del halotano y el isoflurano fueron similares a los valores hallados en la literatura. La absorción fue más rápida en el caso de SUPRANE que en el del isoflurano y el halotano en todos los puntos temporales. El valor F_A/F_{A0} (lavado) fue a los 5 minutos de 0,12 para SUPRANE, 0,22 para el isoflurano y 0,25 para el halotano (ver Figura 3). El lavado de SUPRANE fue más rápido que el del isoflurano y el halotano en todos los puntos temporales de eliminación. A los 5 días, la razón F_A/F_{A0} es en el caso de SUPRANE 1/20 del correspondiente al halotano o el isoflurano.


Farm. Paola V. Mainscheibaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Abogada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Paseo Argentina S.A.

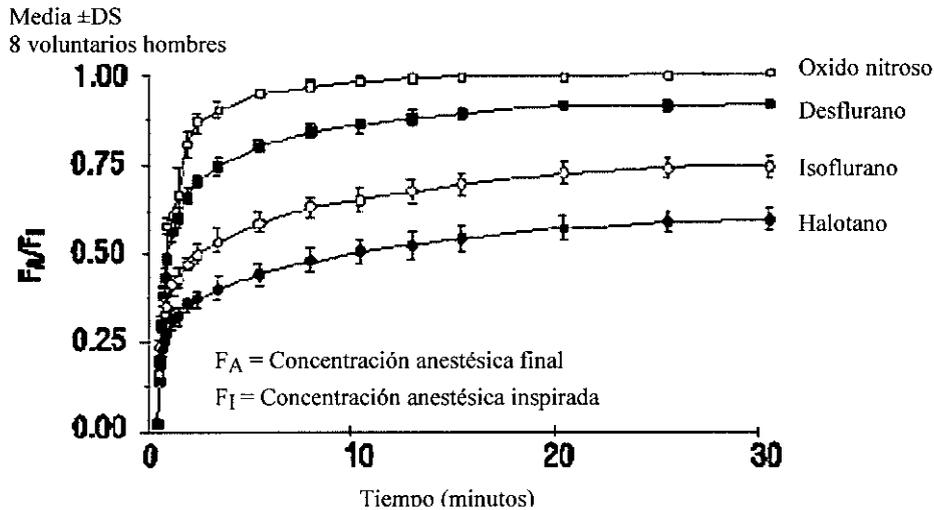
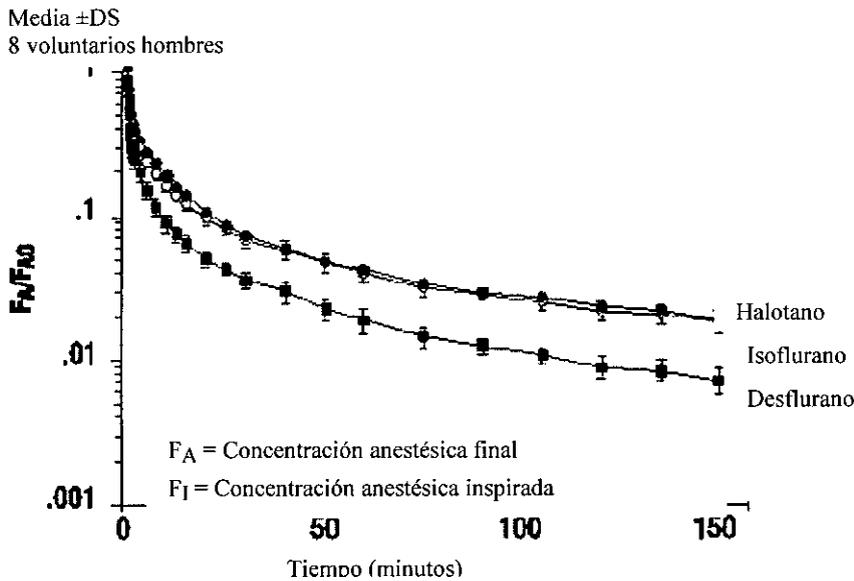


Figura 3: Lavado del desflurano



INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se efectuaron con SUPRANE estudios de carcinogenicidad animal. Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo no demostraron mutagenicidad o daño cromosómico provocados con SUPRANE. 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.

Farm. Paola V. Veinschelbaum
 M.N. 11735 - M.P. 20258
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
 Especialista de Asuntos Regulatorios
 Montevideo, Uruguay



ESTUDIOS CLÍNICOS:

La eficacia de SUPRANE 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 se describe a continuación. Si bien SUPRANE puede ser utilizado en adultos para la inducción inhalatoria de la anestesia por vía de una máscara, produce una elevada incidencia de irritación respiratoria (tos, retención de la respiración, apnea, aumento de las secreciones, laringoespasma). 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 más N₂O se comparó con isoflurano más N₂O 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, se asoció con una incidencia del 7% de una saturación de hemoglobina de 90% o menos (a partir de datos agrupados, N=152)

Mantenimiento y recuperación

SUPRANE, con N₂O u otros anestésicos, o sin ellos, fue generalmente bien tolerado. No hubo diferencias entre SUPRANE 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 N₂O 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 al 3% en N ₂ O al 60% respecto de isoflurano al 0,6% en N ₂ O al 60% en pacientes ambulatorios. 16 pacientes de sexo masculino, 22 de sexo femenino, 20-65 años de edad. Media ± DS		
	Isoflurano	SUPRANE
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.

Farm. Paola V. Veinschelbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



Cirugía cardiovascular

SUPRANE fue comparado con isoflurano, sufentanilo o fentanilo respecto del manejo anestésico de las cirugías de bypass coronario (CABG), aneurisma abdominal aórtico, vascular periférica y endarterectomía carotídea en 7 estudios realizados en 15 centros, alcanzando a un total de 558 pacientes. En todos los pacientes, con excepción del estudio de SUPRANE 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 (24 de 277 recibieron N₂O/O₂)

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

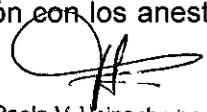
No se hallaron diferencias en cuanto a la evolución cardiovascular (muerte, infarto de miocardio, taquicardia o fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca) entre SUPRANE y los otros anestésicos.

Inducción

SUPRANE 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 en comparación con el sufentanilo, la inducción anestésica con SUPRANE sin opioides se asoció con una nueva isquemia transitoria en 14 pacientes, respecto de 0 pacientes en el grupo sulfentanilo. 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 sulfentanilo. 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 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.

Mantenimiento y recuperación

En estudios en que la anestesia con SUPRANE 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.


 Farm. Paolo V. Vainscherbaum
 M.N. 11735 - M.P. 20258
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
 Especialista de Asuntos Regulatorios
 Buenos Aires, Argentina

Suprane

Proyecto de prospecto

7414

Original



En el estudio de SUPRANE comparado con sufentanilo, en que durante el período previo al bypass cardiopulmonar los pacientes a los que se administró SUPRANE no recibieron un opioide intravenoso, una cantidad mayor de pacientes que recibieron SUPRANE que de pacientes que recibieron sufentanilo 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 (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. 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 N₂O se comparó con isoflurano más N₂O 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 preoxygenados, recibiendo 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 al 0,5% -7,7% (promedio: 3,6%) con N₂O al 50%-60%, la frecuencia cardíaca y la presión arterial permanecieron dentro del 20% de los valores basales de preinducción. 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/N₂O, 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 y el 6% de aquellos que recibieron isoflurano.

Neurocirugía

SUPRANE 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.

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 fue de 0,5 CAM en N₂O al 50%. En otro estudio de 9 pacientes con tumores intracraneales, la administración de 0,8 CAM de SUPRANE /aire/O₂ no incrementó la PLCR por sobre los valores basales postinducción. En otro estudio de 10 pacientes que recibieron 1,1 CAM de SUPRANE /aire/O₂, la PLCR aumentó 7 mm Hg (rango de incremento de 3-13 mm Hg, con valores finales de 11-26 mm Hg) por sobre los valores predroga.

Todos los anestésicos volátiles pueden incrementar la presión intracraneal en pacientes con lesiones ocupantes del espacio intracraneal. En estos pacientes, SUPRANE 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 y la administración de un barbitúrico y manitol disminuirían el efecto de SUPRANE sobre la PLCR.

En condiciones de hipocapnia (PaCO₂ de 27 mm Hg), 1 y 1,5 CAM de SUPRANE no aumentaron el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en 9 pacientes sometidos a craneotomía. La reactividad de FSC al aumento de la PaCO₂ de 27 a 35 mm Hg también se mantuvo con 1,25 CAM de SUPRANE/aire/O₂

Farm. Paola V. Veinscheidaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



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 e isoflurano (en N₂O/O₂) 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%
Laringoespasmos	13%	16%	7%	13%
Secreción	12%	13%	10%	12%
Desaturación inespecífica	2%	2%	1%	1%

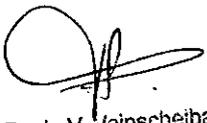
*Eventos respiratorios menores, moderados y severos

SUPRANE se asoció con índices más elevados (comparados con isoflurano) de tos, laringoespasmos y secreciones, con un índice total de eventos respiratorios del 39%. De los pacientes pediátricos expuestos a SUPRANE, un 5% experimentó laringoespasmos severos (en asociación con una desaturación significativa, es decir, SpO₂ < 90% durante 15 seg, o con requerimiento de succinilcolina) en todas las edades, esto es de 2 a 16 años. Las incidencias grupales etarias individuales del laringoespasmos 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

Sólo personas entrenadas en la administración de la anestesia general deben administrar SUPRANE. Para su administración sólo debe utilizarse un vaporizador específicamente diseñado cuyo propósito es el uso con SUPRANE. Deben hallarse a disposición inmediata las herramientas necesarias para el mantenimiento de vías aéreas permeables, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y resucitación circulatoria


 Farm. Paola V. Veinscheibaum
 M.N. 11735 - M.P. 20258
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
 Especialista de Asuntos Regulatorios
 Baxter Argentina S.A.

SUPRANE 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 se profundiza aumentan la hipotensión y la depresión respiratoria. La concentración alveolar mínima (CAM) de SUPRANE se reduce a medida que aumenta la edad del paciente. La CAM de SUPRANE se reduce asimismo mediante la administración concomitante de N₂O (ver Tabla 8). La dosis debe ajustarse de acuerdo con ello. La tabla siguiente presenta las potencias relativas medias en base a la edad y el efecto N₂O en pacientes con estado físico ASA (asociación Norteamericana de anestesiólogos) predominantemente I o II. Las benzodiacepinas y los opioides reducen la MAC de SUPRANE (Ver "Interacciones medicamentosas"). SUPRANE también disminuye las dosis de agentes bloqueantes neuromusculares requeridos (Ver "Interacciones medicamentosas"). La dosis debe ser ajustada de acuerdo a ello.

Tabla 8: Efecto de la edad sobre la CAM de SUPRANE 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/de los medicamento(s) deben tratarse de modo individual. En estudios clínicos, los pacientes programados para recibir anestesia con SUPRANE 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 fue al 3%, incrementada en 0,5 a 1,0% cada 2 a 3 inspiraciones. Bajo concentraciones espiratorias finales de 4 - 11%, SUPRANE, con N₂O o sin él, produjo en el término de 2 a 4 minutos. Cuando se investigó a SUPRANE como el principal agente de inducción anestésica se observó una elevada incidencia de irritaciones de las vías aéreas superiores (apnea, retención respiratoria, laringoespasma, tos y secreciones). Durante la inducción en adultos, la incidencia global de la desaturación de oxihemoglobina (SpO₂ < 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 puede ser administrado al comienzo a aproximadamente 0,5 a 1 x CAM, tanto sea el gas portador es O₂ o una mezcla de N₂O/O₂.

Se han administrado a pacientes, de manera segura, concentraciones inhaladas de SUPRANE de más de 12 %, 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, 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 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 se hallará por lo general dentro del 10% de la concentración inspirada.

Durante el mantenimiento de la anestesia, concentraciones crecientes de SUPRANE 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.

Las concentraciones de SUPRANE 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

SUPRANE 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 cuando existe intubación traqueal.

SUPRANE con N₂O o sin él y halotano con N₂O o sin él fueron estudiados en 3 estudios clínicos de pacientes pediátricos de 2 semanas a 12 años de edad (mediana: 2 años) y estado físico ASA I o II. La concentración de SUPRANE 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 /N₂O/O₂ y su recuperación son similares a las observadas bajo halotano/N₂O/O₂. Durante el mantenimiento de la anestesia, la frecuencia cardíaca es más rápida bajo SUPRANE que bajo halotano, en aproximadamente 10 latidos por minuto. Los pacientes fueron juzgados adecuados para recibir el alta de las unidades de cuidados postanestésicos en el lapso de 1 hora, tanto con SUPRANE como con halotano. No hubo diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos entre los pacientes que recibieron SUPRANE o halotano.

Recuperación

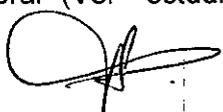
La recuperación de la anestesia general debe ser cuidadosamente evaluada antes de que los pacientes reciban el alta de la unidad de cuidados postanestésicos.

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 Desflurano (SUPRANE) está asociado a un marcado aumento del ritmo cardíaco, la presión arterial promedio, así como los niveles de epinefrina y norepinefrina. SUPRANE 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 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 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

Farm. Paola V. Veinscheibaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



Suprane

Proyecto de prospecto

7414

Original



Se ha observado una decoloración amarillenta del SUPRANE, algunas veces acompañadas por 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 respectivo para ver las acciones recomendadas.

Dosis en la insuficiencia renal y hepática

Se han usado concentraciones de 1 a 4% de SUPRANE en óxido nitroso / oxígeno en pacientes con deterioro renal o hepático crónico y durante una cirugía de trasplante de riñón. 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 hemáticas 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 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 hemáticas 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. 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 anestésico halogenado durante un período que no deberá exceder 1 hora.

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 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 del apetito. Efectos sobre el sistema nervioso: pueden incluir ataxia, temblor, alteración del habla, letargo, dolor de cabeza, mareo, visión borrosa.

Los efectos predichos de la hiperexposición aguda a la inhalación de SUPRANE 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 Anesthetic Gases [gases anestésicos residuales] o WAG) en el lugar de trabajo. Si bien los resultados de algunos estudios epidemiológicos sugieren un

Suprane

Proyecto de prospecto

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 está contraindicado en los siguientes cuadros:

- Susceptibilidad genética conocida o sospechada a la hipertermia maligna
- Pacientes en quienes está contraindicada la anestesia general
- Pacientes con sensibilidad conocida a SUPRANE o a otros agentes halogenados (Ver "advertencias y precauciones")
- Pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de moderada a severa tras la anestesia con SUPRANE 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 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.

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 hipertermina 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 en pacientes pediátricos. 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 mioglobulinuria. 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

Farm. Paola V. Veinscheidbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

7414



Suprane

Proyecto de prospecto

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 laringoespasma, tos, retención respiratoria y secreción, observadas en estudios clínicos (Ver "Estudios clínicos")

SUPRANE 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, laringoespasma y secreciones (Ver "Estudios clínicos"). Se tendrá cautela al usar SUPRANE 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 laringoespasma, en especial en caso de remoción de la LMA bajo anestesia profunda (Ver "Uso en pediatría")

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringoespasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando SUPRANE 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 el cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

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) disecados para producir en algunos pacientes niveles elevados de carboxihemoglobina. Los informes de casos sugieren que el hidróxido de bario y la cal sodada se disecan cuando se pasan gases frescos a través del recipiente de CO₂ con altas velocidades de flujo durante muchas horas o días. Cuando el médico sospeche que el absorbente de CO₂ se ha disecado, lo debe reemplazar antes de la administración de SUPRANE.

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 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.

Resultados de laboratorio

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

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 (miorelajantes, fármacos intravenosos y anestésicos locales). El efecto de SUPRANE 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* (reducción de la CAM)**

Las benzodiacepinas y los opioides reducen el monto de desflurano (CAM) necesario para la producción de anestesia. Este efecto se muestra en el Tabla 9 respecto del midazolam intravenoso (25 – 50 µg/Kg) y el fentanilo intravenoso (3 – 6 µg/Kg) en pacientes de 2 diferentes grupos etarios.


Farm Paola V. Velscheidaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.



Dosis	18 - 30 años	31 - 65 años
sin fentanilo	6,4 \pm 0,0	6,3 \pm 0,4
fentanilo, 3 μ g/kg	3,5 \pm 1,9 (46%)	3,1 \pm 0,6 (51%)
fentanilo, 6 μ g/kg	3,0 \pm 1,2 (53%)	2,3 \pm 1,0 (64%)
sin midazolam	6,9 \pm 0,1*	5,9 \pm 0,6
midazolam, 25 μ g/kg	-	4,9 \pm 0,9 (16%)
midazolam, 50 μ g/kg	-	4,9 \pm 0,5 (17%)

Agentes bloqueantes neuromusculares

Las concentraciones anestésicas equilibradas de SUPRANE (administradas durante 15 minutos o más antes del examen) redujeron la DE95 de la succinilcolina en aproximadamente un 50%, comparado con la anestesia por medio de N₂O /opioides (ver Tabla 10). No se ha estudiado el efecto del desflurano sobre la duración del bloqueo neuromuscular no despolarizante.

Concentración de SUPRANE	Pancuronio	Atracurio	Succinilcolina	Vecuronio
0,65 CAM - N ₂ O/O ₂ 60%	26	133	-	-
1,25 CAM - N ₂ O/O ₂ 60%	18	119	-	-
1,25 CAM - O ₂	22	120	360	19

La reducción de la posología 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 a una relajación muscular inadecuada, dado que la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares requiere la equilibración del músculo con la presión parcial aportada por SUPRANE.

Entre las drogas no despolarizante, se han estudiado las interacciones del pancuronio, el atracurio y el vecuronio. En ausencia de criterios específicos: 1) en relación con la intubación 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 N₂O/opioides. La administración de dosis complementarias de relajantes musculares debe ser guiada por la respuesta a la estimulación neural.

Uso concomitante de N₂O

La administración concomitante de N₂O reduce la Cam de SUPRANE (Ver "Dosis y administración").

EMBARAZO Y LACTANCIA

Categoría B. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, esta droga debe utilizarse durante la gravidez sólo si es claramente necesaria. Se han efectuado estudios reproductivos en ratas en dosis de hasta 1 CAM – hora durante un mínimo de 21 días, los cuales no revelaron evidencias de alteración de la fertilidad o riesgo debidos a SUPRANE.

No se observaron efectos teratogénicos en aproximadamente 10 y 13 exposiciones acumulativas de 1 CAM- horas durante la organogénesis en ratas o conejos. Con dosis más elevadas se observaron incidencias aumentadas de pérdidas postimplantación y toxicidad materna. Sin embargo, bajo una exposición acumulativa de 10 CAM – hora en ratas se observó



Suprane

Proyecto de prospecto

una disminución de alrededor del 6% en el peso de las crías de sexo masculino en el momento del parto mediante cesárea.

Las ratas expuestas a 1 CAM – hora por día desde el día gestacional 15 hasta el día de lactancia 21 no mostraron signos de distocia. Los pesos corporales de las crías paridas por estas hembras, al momento del nacimiento y durante la lactancia, fueron compatibles con los de las crías de control. En estas crías no se informaron cambios conductuales relacionados con el tratamiento 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 es un relajante uterino.

Madres en proceso de amamantamiento: 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 ejercerse precaución cuando se administre SUPRANE a una mujer que amamanta.

USO EN PEDIATRIA

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

SUPRANE 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.

SUPRANE 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 ellas laringoespasma (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 %), laringoespasma (13 %) y secreciones (12 %) (Ver "Estudios clínicos"). Se tendrá cautela cuando se use SUPRANE 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 laringoespasma, en especial en caso de remoción de la LMA bajo anestesia profunda (Ver "Advertencias y Precauciones").

Por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringoespasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando el SUPRANE 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 cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

USO EN GERIATRIA

La concentración alveolar mínima (CAM) de SUPRANE disminuye a medida que aumenta la edad del paciente. LA CAM promedio de SUPRANE en un paciente de 70 años de edad corresponde a dos tercios de la CAM en un paciente de 20 años de edad (Ver "Posología y administración")

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR UN VEHÍCULO Y OPERAR MAQUINARIA

No hay información acerca de los efectos de SUPRANE, 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.

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 los EE.UU. Los estudios fueron efectuados mediante el uso de una diversidad de premedicaciones, otros anestésicos y procedimientos

Suprane

Proyecto de prospecto

7414

Original

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.

De los 2143 pacientes expuestos a SUPRANE en los estudios clínicos, 370 adultos y 152 niños fueron inducidos solamente con SUPRANE y 987 pacientes fueron mantenidos principalmente con SUPRANE. 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*, laringoespasma*, 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*, laringoespasma*, 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 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.

Farm. Paola V. Vönschelbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

Suprane

Proyecto de prospecto

7414

Original



TRASTORNOS DEL SISTEMA SANGUÍNEO Y LINFÁTICO: Coagulopatía
TRASTORNOS NUTRICIONALES Y METABÓLICOS: Hipercalcemia, hipocalcemia, acidosis metabólica

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Convulsiones

TRASTORNOS OCULARES: Ictericia ocular

TRASTORNOS CARDIACOS: Paro cardíaco, *Torsade de pointes*, insuficiencia ventricular, hipoquinesia ventricular y fibrilación atrial.

TRASTORNOS VASCULARES: Hipertensión maligna, hemorragia, hipotensión, shock

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES: Paro respiratoria, 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 ÓSEOS: Rabdomiolisis

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 las transaminasas, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la 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.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis de SUPRANE pueden presentarse como: profundización de la anestesia, depresión cardíaca 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 estadio. En caso de sobredosis o de sospecha de éste, se tomarán las siguientes medidas: interrupción de la administración de SUPRANE, 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 de 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


Farm. Carla V. Vinscheibaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.

Suprane

Proyecto de prospecto

Elaborado por:

Baxter Healthcare Corporation of Puerto Rico.

Guayana, Puerto Rico 00784 USA

7414

Original



Importado y distribuido en Argentina:

Baxter Argentina S.A.

Av. Olivos 4140, (B1667AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.052

Dirección Técnica: Carla Di Verniero - Farmacéutica.

SUPRANE y Baxter son marcas de Baxter Internacional, Inc.

Fecha última revisión: Jul-15

ccsi40020121005

Farm. Paola V. Veinschelbaum
M.N. 11735 - M.P. 20258
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal
Especialista de Asuntos Regulatorios
Baxter Argentina S.A.