

Enfluran[®] (enflurano)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução inalante
100% (1 mL/mL) - 100 e 240mL

MODELO DE BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENFLURAN®

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Inalante

APRESENTAÇÃO:

100% (1 mL/mL)

Frascos com 100 mL e 240 mL.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

enflurano1 mL

O enflurano é acondicionado em frascos de vidro de cor âmbar.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ENFLURAN® (enflurano) é indicado na indução e manutenção de anestesia geral e para promover analgesia em partos normais. Baixas concentrações de enflurano também podem ser usadas para complementar a ação de outros agentes anestésicos gerais durante partos cesarianos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ENFLURAN® (enflurano) é um anestésico geral que proporciona indução e recuperação rápida e suave; determina um estímulo moderado das secreções salivares e traqueobrônquicas. Os reflexos faríngeos e laríngeos são prontamente abolidos, permitindo fácil intubação traqueal. A intensidade da anestesia varia conforme a quantidade de enflurano inalado. Como ocorre com outros agentes inalatórios, o volume respiratório diminui à medida que se aprofunda a anestesia. Altos níveis de PaCO₂ podem ser obtidos com o aprofundamento da anestesia caso não haja suporte de ventilação.

Enflurano favorece a reação remanescente de suspiro, semelhante à observada com éter dietílico. Durante a indução ocorre ligeiro declínio da pressão sanguínea, a qual retorna a valores próximos da normalidade sob o estímulo cirúrgico. O aprofundamento da anestesia produz diminuição correspondente da pressão arterial. A frequência cardíaca mantém-se constante, sem evidência significativa da bradicardia. O controle eletrocardiográfico demonstra que o ritmo cardíaco permanece estável. A elevação do nível do dióxido de carbono no sangue arterial não altera o ritmo cardíaco.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ENFLURAN® (enflurano) é contraindicado para pacientes com conhecida sensibilidade ao enflurano, a outros anestésicos halogenados, ou com distúrbios convulsivos.

ENFLURAN® (enflurano) é contraindicado para pacientes com conhecida ou suspeita de suscetibilidade genética a hipertermia maligna.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Enflurano, assim como outros agentes anestésicos, pode causar leve diminuição da função intelectual durante 2 a 3 dias após a anestesia. Assim como com outros tipos de anestésicos, pequenas alterações no humor e sintomas podem persistir por alguns dias após a sua administração.

Somente deverá ser empregado por anestesiolologista qualificado.

ADVERTÊNCIAS:

Quando a anestesia com ENFLURAN® (enflurano) é aprofundada, podem surgir alterações nos traçados eletroencefalográficos, caracterizadas por ondas de alta voltagem e alta frequência, com progressão para complexos de espícula-onda, intercalados com períodos de ausência de atividade elétrica ou franca atividade epilética. Esta pode estar associada ou não a movimentos motores. A atividade motora, quando presente, consiste em contrações súbitas de diversos grupos musculares, que costumam desaparecer espontaneamente ou pela redução da concentração do anestésico. Esse registro eletroencefalográfico, observado em níveis profundos de anestesia, intensifica-se com hiperventilação e consequente diminuição da tensão parcial de CO₂. A redução da ventilação e das concentrações do anestésico geralmente é suficiente para eliminar a atividade motora. Estudos da irrigação sanguínea e do metabolismo cerebral, efetuados em voluntários normais, logo após as alterações eletroencefalográficas, não apresentaram evidência de hipóxia cerebral. Testes de atividade mental não mostram piora após anestesia prolongada com enflurano e podem ou não estar associados à atividade epilética.

Como os níveis de anestesia frequentemente se alteram com rapidez e facilidade, recomenda-se o uso de vaporizadores que proporcionem concentrações precisas.

Hipotensão e alterações na frequência respiratória podem indicar a profundidade da anestesia. Níveis profundos de anestesia podem provocar hipotensão e depressão respiratória.

Disfunção hepática icterícia e necrose hepática fatal foram relatadas após anestesia com anestésicos halogenados. Tais reações parecem representar reação de sensibilidade aos anestésicos. Cirrose ou outras anormalidades envolvendo disfunção hepática, incluindo história de hepatite viral ou alteração hepática prévia após o uso de halogenados, podem justificar a seleção de outro anestésico que não o enflurano.

Quando administrado durante partos cesarianos, altas concentrações de enflurano podem produzir relaxamento uterino e aumento da perda sanguínea.

Casos isolados de aumento de carboxihemoglobina foram relatados com uso de agentes anestésicos inalados halogenados que apresentam o radical -cf₂h (ex: desflurano, enflurano e isoflurano). Não foram produzidas concentrações significantes de monóxido de carbono na presença e agentes absorvedores hidratados. Precauções devem ser tomadas conforme instruções dos fabricantes de absorvedores de CO₂.

Casos raros de aumento extremo de temperatura, fumaça e/ou fogo espontâneos na máquina de anestesia foram relatados durante realização de anestesia geral com fármacos dessa classe quando utilizados em conjunto com absorvedores de CO₂, especificamente aqueles que contêm o hidróxido de potássio. Quando o médico ou equipe clínica suspeitar que o absorvedor de CO₂ está dessecado, este deverá ser substituído antes da administração do enflurano. Na maioria dos absorvedores de CO₂ a cor não necessariamente muda em consequência da dessecação. Consequentemente, a ausência de mudança de cor não deve ser tomada como garantia de hidratação adequada. Absorvedores de CO₂ devem ser substituídos rotineiramente independente do estado do indicador da cor.

PRECAUÇÕES:

Geral: Como outros anestésicos gerais potentes, enflurano somente deve ser administrado em centros apropriados e equipados para realização de anestesia geral, por profissionais que estejam familiarizados com a farmacologia do agente e devidamente qualificados por treinamento e experiência no controle e monitorização de pacientes anestesiados. Os níveis de anestesia podem ser alterados rápida e facilmente com enflurano, portanto, devem-se empregar somente vaporizadores calibrados ou técnicas com as quais seja possível monitorar as concentrações inspiradas ou expiradas. Os graus de hipotensão e depressão respiratória podem indicar a intensidade da ação anestésica.

ENFLURAN® (enflurano) deve ser usado com precaução em pacientes que, por história clínica ou de uso de medicamentos, demonstrem ser sensíveis à estimulação cortical produzida por essa droga.

Carcinogênese e Mutagênese: Foram realizados estudos com ratos suíços ICR para determinar se a exposição ao enflurano poderia induzir neoplasia. Realizaram-se 4 exposições in útero e 24 em filhotes durante as 9 primeiras semanas de vida, com doses

de 1/2, 1/8 e 1/32 Cam de enflurano. Os ratos foram mortos com 15 meses de idade. A incidência de tumores foi semelhante à de ratos controles não tratados que receberam a mesma concentração de gases, exceto o anestésico.

A exposição dos ratos durante 20 horas ao enflurano 1,2% produziu um pequeno, mas significativo aumento de anormalidades no esperma. Todavia, estudos *in vitro* (teste de ames, teste de alteração na cromátide irmã e sistema 8-azaguanina) não revelaram efeito mutagênico.

Gravidez: Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos com doses de enflurano até 4 vezes superiores às recomendadas a humanos e não revelaram prejuízo à fertilidade ou dano ao feto. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato de que estudos realizados em animais nem sempre correspondem à resposta humana, enflurano não deve ser usado durante a gestação, a menos que estritamente necessário.

Amamentação: Não se sabe se enflurano é excretado no leite materno. Uma vez que muitas substâncias são excretadas no leite materno, precauções devem ser tomadas quando da administração de enflurano em mulheres que estejam amamentando.

Hipertermia maligna: Em pacientes suscetíveis, a anestesia com enflurano pode deflagrar um estado hipermetabólico da musculatura esquelética, ocasionando um aumento da necessidade de oxigênio e uma síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. A síndrome inclui sintomas não específicos como rigidez uscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmia e instabilidade da pressão sanguínea (deve-se notar que muitos desses sintomas não específicos podem aparecer com anestesia leve, hipóxia aguda, etc; a síndrome de hipertermia maligna relacionada ao enflurano raramente ocorre. Por volta de 1980, 35 casos haviam sido relatados na América do Norte, com uma incidência aproximada de 1:725.000 pacientes anestesiados com enflurano). Aumento no metabolismo pode ser verificado pela elevação da temperatura (que pode elevar-se de forma rápida inicialmente ou posteriormente, mas geralmente não é o primeiro sinal de aumento do metabolismo) e aumento no uso do sistema de absorção de CO₂ (aumento da temperatura do canister).

A PAO₂ e o pH podem diminuir e hipercalemia e acidose metabólica podem ocorrer. O tratamento inclui descontinuação dos agentes deflagradores (ex: enflurano), administração intravenosa de dantroleno sódico e implementação de terapia de suporte. Esta inclui esforços para restaurar a temperatura corporal normal, suporte respiratório e circulatório e monitoração dos eletrólitos e equilíbrio ácido-básico (consultar informações sobre dantroleno sódico intravenosos para melhor manutenção do paciente).

Insuficiência renal pode ocorrer posteriormente e o fluxo urinário deve ser mantido, se possível.

O uso de agentes anestésicos inalatórios foi associado a raros aumentos nos níveis de potássio sérico que resultaram em arritmias cardíacas e morte de pacientes pediátricos durante o período pós-operatório.

Pacientes com doenças neurológicas latentes ou manifestas, particularmente com distrofia muscular de Duchenne, parecem ser mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina foi associado à maioria desses casos. Esses pacientes também mostraram elevações significantes dos níveis de creatinaquinase e, em alguns casos, alterações na urina consistentes com mioglobinúria. Apesar da similaridade deste quadro à hipertemia maligna, nenhum destes pacientes exibiu sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. Intervenção precoce e agressiva para o tratamento da hipercalemia e arritmias resistentes é recomendável, assim como subsequente avaliação de doenças neuromusculares latentes.

Interações Medicamentosas: A ação de relaxantes não despolarizantes é potencializada por enflurano, portanto, doses menores do que as usuais dessas substâncias devem ser utilizadas. Caso sejam administradas doses habituais de relaxantes musculares, o tempo para recuperação do bloqueio neuromuscular será maior na presença de enflurano do que quando usados halotano ou óxido nítrico.

Testes Laboratoriais: A retenção de bromosulfaleína (BSP) é, em alguns casos, levemente acentuada no pós-operatório. Isto pode estar relacionado à cirurgia, visto que a anestesia prolongada (5 a 7 horas) em voluntários humanos não produziu aumento de BSP. Pode ocorrer aumento da glicose e leucócitos durante o processo cirúrgico. Precauções devem ser tomadas em pacientes diabéticos em virtude da elevação da glicose durante a cirurgia.

“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.

“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde”.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, e proteger da luz.

Seu prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o produto pode não ter mais efeito terapêutico.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem”.

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original”.

Características físicas e organolépticas: ENFLURAN® (enflurano) é um anestésico líquido não inflamável, quimicamente conhecido como: éter-2-cloro-1,1,2-trifluoretil difluormetílico. Enflurano é uma base forte que não se decompõe em contato com Na₂CO₃ e não reage com alumínio, estanho, latão, ferro ou cobre.

Constantes físicas:

Peso molecular	184,5
Ponto de ebulição a 760 mmHg	56,5°C
Índice de refração a n _D ²⁰	1,3020-1,3038
Gravidade específica a 25°/25°C	1,517
Pressão de vapores em mmHg (*)	
20°C	175
25°C	218
36°C	345

ENFLURAN® (enflurano) é um líquido incolor, anestésico inalatório, transparente, não inflamável, estável e não explosivo e usado em dose baixa para proporcionar analgesia que não necessite de perda de consciência do paciente.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento”.

“Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo”.

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ENFLURAN® (enflurano) deve ser administrado através de vaporizador calibrado especialmente para seu uso, ou através de outros vaporizadores, desde que se possa calcular a concentração de enflurano oferecida, de forma fácil e rápida.

Pré-medicação: o pré-anestésico deve ser escolhido de acordo com as necessidades de cada paciente, levando-se em consideração que as secreções são fracamente estimuladas e que ENFLURAN® (enflurano) não altera a frequência cardíaca. O emprego de anticolinérgicos fica à critério do anestesiológista.

Anestesia cirúrgica: indução pode ser obtida com a administração de enflurano com oxigênio ou em combinação com uma mistura de oxigênio-óxido nítrico. Sob estas condições pode ser verificado um estado de excitabilidade. Para evitar essa excitabilidade, deve ser administrada uma dose de arbitário de curta ação para induzir estado de inconsciência, seguida pela mistura. Geralmente, concentrações inaladas de 2,0 a 4,5% de enflurano produzem efeito em 7 a 10 minutos.

Manutenção: os níveis cirúrgicos de anestesia podem ser mantidos com concentrações de 0,5 a 3,0% de ENFLURAN® (enflurano). Doses de manutenção não devem exceder 3%. Caso haja necessidade de um efeito mais acentuado de relaxamento muscular do que o oferecido pelo enflurano, podem-se administrar doses suplementares de miorrelaxantes. É preferível ventilar o paciente o suficiente para manter a tensão de CO₂ arterial em torno de 35 a 45 mmHg.

Hiperventilação deve ser evitada para minimizar a possibilidade de uma eventual excitação do SNC. Salvo em caso de complicações, a pressão arterial durante a manutenção é inversamente proporcional à concentração de ENFLURAN® (enflurano). Por conseguinte, uma queda acentuada da pressão arterial pode ser devida a um aprofundamento excessivo do nível de anestesia, a menos que seja atribuível à hipovolemia. Em tais casos, é prudente reduzir a concentração de anestésico.

Analgesia: concentrações de 0,25% a 1,0% de enflurano produzem efeito analgésico para realização de partos normais, semelhantes ao verificado com concentrações que variam entre 30 e 60% de óxido nítrico. Essas concentrações normalmente não produzem amnésia (ver informação sobre os efeitos de enflurano sobre a contração uterina em Farmacologia clínica).

Parto cesariano: enflurano deve ser administrado em concentrações de 0,5 a 1,0% como suplemento a outros anestésicos (ver informação sobre os efeitos de enflurano sobre a contração uterina em Farmacologia clínica).

“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento”.

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico”.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

“Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico, ou cirurgião-dentista”.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

- Hipertermia maligna (ver precauções).
- Atividade motora exemplificada por movimentos de vários grupos musculares e/ou convulsões podem ser observadas com aprofundamento da ação anestésica de enflurano ou leves níveis de hipocapnia.
- Hipotensão, depressão respiratória e hipóxia foram relatadas.
- Arritmia, calafrios, náuseas e vômitos. Elevação dos níveis de leucócitos.
- Raramente, dano hepático não explicado leve, moderado ou grave após anestesia com enflurano. Há relatos raros pós-comercialização de falência hepática e necrose hepática associados ao uso de potentes agentes anestésicos voláteis, incluindo sevoflurano. As transaminases séricas podem aumentar, e evidência histológica de dano pode ser detectada. Somente alterações histológicas não são suficientes para confirmar tal fato.

Em muitos casos não foi possível a exclusão de enflurano como causa ou contribuinte no dano hepático. A incidência de hepatotoxicidade não explicada após administração de enflurano não é conhecida, mas parece ser rara e não dose-relacionada.

“Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento”.

“Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC)”.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem com enflurano ou aparecimento de sintomas característicos de superdosagem, as seguintes providências devem ser tomadas: cessar a administração do anestésico, certificar-se de que as vias aéreas estão livres e instituir ventilação controlada ou assistida com oxigênio a 100%.

“Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível”.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder”.

III – DIZERES LEGAIS

MS Nº: 1.0298.0157

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2014.

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo / caixa



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
26/06/2014	-----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/06/2014	-----	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/06/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	INAL CT FR VD AMB X 100 ML INAL CT FR VD AMB X 240 ML
25/06/2014	0502269/14-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2014	0502269/14-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	INAL CT FR VD AMB X 100 ML INAL CT FR VD AMB X 240 ML