

DESFORANE
(desflurano)

Baxter Hospitalar Ltda.

Anestésico inalatório: embalagem contendo 6 frascos com 240 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DESFORANE
desflurano

APRESENTAÇÕES**Anestésico inalatório**

Líquido volátil para inalação: embalagem contendo 6 frascos com 240 mL.

VIA INALATÓRIA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de DESFORANE contém:
desflurano.....100%
(não contém excipientes)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O DESFORANE (desflurano) é indicado como agente inalatório para a indução e/ou manutenção anestésica para cirurgias ambulatoriais ou hospitalares em adultos.

O DESFORANE (desflurano) não é recomendado para a indução anestésica de pacientes pediátricos, devido à alta incidência de eventos adversos de vias aéreas superiores moderados a graves. Após a indução anestésica com agentes que não o DESFORANE (desflurano) e intubação traqueal, o DESFORANE (desflurano) é indicado para a manutenção da anestesia em crianças e lactentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DESFORANE (desflurano) foi avaliado em 1.843 pacientes, incluindo aqueles ambulatoriais (N=1.061), cardiovasculares (N=277), geriátricos (N=103), neurocirúrgicos (N=40) e pediátricos (N=235). A experiência clínica com estes pacientes e com 1.087 pacientes-controle desses estudos que não receberam o desflurano está descrita abaixo. Embora o desflurano possa ser utilizado em adultos para a indução anestésica inalatória por máscara, este produz uma alta incidência de irritação respiratória (tosse, apneia, aumento das secreções, espasmo da laringe). Para incidência, vide item REAÇÕES ADVERSAS. Ocorreu saturação de oxihemoglobina abaixo de 90% em 6% dos pacientes (de dados combinados, N=370 adultos).

Cirurgia Ambulatorial

DESFORANE (desflurano) mais N₂O foi comparado ao isoflurano mais N₂O em estudos multicêntricos (21 centros) em 792 pacientes com condições físicas ASA I, II ou III e idade de 18 a 76 anos (média de 32).

Indução:

A indução anestésica iniciada com tiopental e continuada com desflurano foi associada a uma incidência de 7% de saturação de oxihemoglobina de 90% ou menos (de dados combinados, N=307), em comparação a 5% em pacientes nos quais a anestesia foi induzida com tiopental e isoflurano (de dados combinados, N=152).

Manutenção e Recuperação:

DESFORANE (desflurano), com ou sem N₂O ou outros anestésicos, foi, em geral, bem tolerado. Não houve diferenças entre o desflurano e os outros anestésicos estudados nos períodos em que os pacientes foram considerados passíveis de alta.

Em um estudo ambulatorial, os pacientes receberam anestesia padrão, consistindo em 4,2 – 4,4 mg/kg de tiopental, 3,5 – 4,0 µg/kg de fentanila, 0,05 – 0,07 mg/kg de vecurônio e N₂O a 60% em oxigênio, com desflurano a 3% ou isoflurano a 0,6%. Os períodos de emergência foram significativamente diferentes; mas os períodos para levantar-se e para alta não foram diferentes (vide Tabela).

**Perfis de recuperação após desflurano 3% em N₂O 60% vs isoflurano 0,6% em N₂O 60% em pacientes ambulatoriais
16 homens, 22 mulheres entre 20 e 65 anos de idade**

	isoflurano	desflurano
Número	21	17
Tempo de anestesia (minutos)	127 ± 80	98 ± 55
Tempo de recuperação para:		
Seguir comandos (minutos)	11,1 ± 7,9	6,5 ± 2,3*
Levantar-se (minutos)	113 ± 27	95 ± 56
Receber alta (minutos)	231 ± 40	207 ± 54

* As diferenças foram estatisticamente significativas para o grupo do isoflurano (p < 0,05), não ajustadas para comparações múltiplas.

Cirurgia Cardiovascular

O desflurano foi comparado ao isoflurano, sufentanila ou fentanila para o manejo anestésico de cirurgias de revascularização da artéria coronária (CABG), aneurisma aórtico abdominal, endarterectomia vascular periférica e carotídea, em 7 estudos de 15 centros, envolvendo um total de 558 pacientes. Em todos os pacientes, com exceção do estudo do desflurano vs sufentanila, os anestésicos voláteis foram suplementados com opioides intravenosos, usualmente fentanila. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram controladas por alterações nas concentrações dos anestésicos voláteis ou opioides e medicamentos cardiovasculares, se necessário. O oxigênio (100%) foi o gás condutor em 253 de 277 casos com o desflurano (24 de 277 receberam N₂O/O₂).

Pacientes cardiovasculares por agente e tipo de cirurgia
418 homens, 140 mulheres entre 27 e 87 anos de idade (média de 64 anos)

Tipo de cirurgia	13 centros		1 centro		1 centro	
	isoflurano	desflurano	sufentanila	desflurano	Fentanila	desflurano
CABG	58	57	100	100	25	25
Aorta Abd.	29	25	-	-	-	-
Vasc. Perif.	24	24	-	-	-	-
Artéria Carótida	45	46	-	-	-	-
Total	156	152	100	100	25	25

Não foram encontradas diferenças no resultado cardiovascular (morte, infarto do miocárdio, taquicardia ventricular ou fibrilação, insuficiência cardíaca) entre o desflurano e outros anestésicos.

Indução:

O desflurano não deve ser utilizado como agente único para a indução anestésica em pacientes com doenças da artéria coronária ou em qualquer paciente nos quais aumentos na frequência cardíaca ou na pressão arterial sejam indesejáveis. No estudo com desflurano vs sufentanila, a indução anestésica com desflurano sem opióides foi associada a uma nova isquemia transitória em 14 pacientes vs 0 no grupo do sufentanila. No grupo do desflurano, a frequência cardíaca média, pressão arterial e pressão arterial pulmonar aumentaram e o volume de ejeção diminuiu, em contraste com a ausência de alterações no grupo do sufentanila. Os medicamentos cardiovasculares foram utilizados com frequência em ambos os grupos: especialmente o esmolol no grupo do desflurano (56% vs 0%) e a fenilefrina no grupo do sufentanila (43% vs 27%). Quando se utilizou 10 mg/kg de fentanila para suplementar a indução anestésica em um outro centro, a análise contínua por ECG de 2 derivações demonstrou uma baixa incidência de isquemia miocárdica e nenhuma diferença entre o desflurano e o isoflurano. Se o desflurano for utilizado em pacientes com doença arterial coronariana, deverá ser utilizado em combinação com outros medicamentos para indução anestésica, preferencialmente, opióides e hipnóticos intravenosos.

Manutenção e Recuperação:

Em estudos nos quais a anestesia com desflurano ou isoflurano foi suplementada com fentanil, não houve diferenças nas variáveis hemodinâmicas ou na incidência de isquemia miocárdica, nos pacientes anestesiados com desflurano, em comparação aqueles anestesiados com isoflurano.

Durante o pré-período de bypass cardiopulmonar (circulação extracorpórea), no estudo do desflurano vs sufentanila, onde os pacientes do desflurano não receberam opióides intravenosos, mais pacientes anestesiados com desflurano exigiram adjuvantes cardiovasculares para o controle da hemodinâmica do que os pacientes anestesiados com sufentanila. Durante este período, a incidência de isquemia detectada por ECG ou ecocardiografia não foi estatisticamente diferente entre os grupos do desflurano (18 de 99) e do sufentanila (9 de 98). Entretanto, a duração e a gravidade da isquemia miocárdica detectada por ECG foram significativamente menores no grupo do desflurano. A incidência de isquemia miocárdica após bypass cardiopulmonar e na UTI não diferiu entre os grupos.

Cirurgia Geriátrica

O DESFORANE (desflurano) mais N₂O foi comparado ao isoflurano mais N₂O, em um estudo multicêntrico (6 centros), com 203 pacientes idosos com estado físico ASA II ou III e idade entre 57 e 91 anos (média de 71 anos).

Indução:

A maioria dos pacientes foram pré-medicados com fentanila (média de 2 µg/kg), pré-oxigenada e recebeu tiopental (média de 4,3 mg/kg, IV) ou tiamilal (média de 4 mg/kg, IV), seguidos de succinilcolina (média de 1,4 mg/kg, IV) para intubação.

Manutenção e Recuperação:

A frequência cardíaca e a pressão arterial permaneceram dentro de uma variação de 20% dos valores basais pré-indução, durante a administração do DESFORANE (desflurano) a 0,5-7,7% (média de 3,6%) com 50-60% de N₂O. A indução, manutenção e recuperação das medições cardiovasculares não diferiram daquelas durante a administração do isoflurano/N₂O, nem a incidência pós-operatória de náusea e vômito diferiu. O evento adverso cardiovascular mais comum foi a hipertensão, ocorrendo em 8% dos pacientes que receberam Desforane (desflurano) e em 6% dos pacientes que receberam isoflurano.

Neurocirurgia

O DESFORANE (desflurano) foi estudado em 38 pacientes entre 26 e 76 anos de idade (48 anos em média), condição física ASA II ou III, submetidos a procedimentos neurocirúrgicos para lesões intracranianas.

Indução:

A indução consistiu em técnicas neuroanestésicas padronizadas, incluindo hiperventilação e tiopental.

Manutenção:

Não foi observada nenhuma alteração na pressão do líquido cefalorraquidiano (PLCR) em 8 pacientes apresentando tumores intracranianos, quando a dose do desflurano foi de 0,5 CAM em 50% de N₂O. Em outro estudo de 9 pacientes com tumores intracranianos, desflurano/ar/O₂ a 0,8 CAM não aumentaram a PLCR acima dos valores basais pós-indução. Em outro estudo de 10 pacientes recebendo desflurano/ar/O₂ a 1,1 CAM, a PLCR aumentou em 7 mmHg (aumento com variação de 3 a 13 mmHg, com valores finais de 11-26 mmHg), além dos valores de antes do medicamento.

Todos os anestésicos voláteis podem aumentar a pressão intracraniana em pacientes com lesões ocupando o espaço intracraniano. Nestes pacientes, o desflurano deve ser administrado a 0,8 CAM ou menos e em conjunto com uma indução por barbitúrico e hiperventilação (hipocapnia), no período anterior à descompensação craniana. Deve-se atentar à manutenção da pressão de perfusão cerebral. O uso de uma dose mais baixa de desflurano e a administração de um barbitúrico e manitol seriam previstos para diminuir o efeito do desflurano na PLCR.

Sob condições de hipocapnia (PaCO₂ 27 mmHg), o desflurano a 1 e 1,5 CAM não aumentou o fluxo sanguíneo cerebral (CBF) em 9 pacientes submetidos a craniotomias. A reatividade do CBF ao aumento no PaCO₂ de 27 para 35 mmHg também foi mantida com desflurano/ar/O₂ a 1,25 CAM.

Cirurgia Pediátrica

Em estudo clínico realizado com pacientes pediátricos com idade entre 2 a 16 anos (média de 7,4 anos de idade), após a indução com outro agente, DESFORANE (desflurano) e isolurano (em N₂O/O₂) foram comparados com máscara facial ou máscara laríngea na manutenção de anestesia, depois da indução com propofol intravenoso ou sevoflurano inalado, a fim de avaliar a incidência relativa de eventos adversos respiratórios.

Manutenção em pacientes pediátricos não intubados

(com máscara facial ou máscara laríngea; N = 300)

Todos os eventos respiratórios* (>1% de todos os pacientes pediátricos)

	Todas as idades (n=300)	2 - 6 anos (N=150)	7 - 11 anos (N=81)	12 - 16 anos (N=69)
Qualquer evento respiratório	39%	42%	33%	39%
Obstrução das vias aéreas	4%	5%	4%	3%
Interrupção da respiração	3%	2%	3%	4%
Tosse	26%	33%	19%	22%
Espasmo da laringe	13%	16%	7%	13%
Secreção	12%	13%	10%	12%
Dessaturação não específica	2%	2%	1%	1%

*eventos respiratórios mínimos, moderados ou graves.

DESFORANE (desflurano) foi associado a taxas mais elevadas (comparado com isoflurano) de tosse, espasmo da laringe e secreções com uma taxa global de 39% para eventos respiratórios. Dos pacientes pediátricos expostos ao desflurano, 5% apresentaram espasmo da laringe grave (associado com dessaturação significativa, ou seja, S_pO₂ de <90% para >15 segundos, ou requerendo succinilcolina), em todas as idades, 2 - 16 anos. Incidências individuais que apresentaram espasmo da laringe foram de 9% para 2-6 anos de idade, de 1% para 7-11 anos de idade e de 1% para 12-16 anos de idade.

A remoção da máscara laríngea sob anestesia profunda (CAM alcance 0,6 - 2,3 com significado de CAM 1,12) foi associada com um aumento da frequência de eventos adversos respiratórios em comparação com o despertar e remoção da máscara laríngea sob anestesia profunda. A frequência e a gravidade dos eventos adversos não respiratórios foram comparáveis entre os dois grupos.

A incidência de eventos adversos respiratórios sob estas condições foi maior em crianças entre 2-6 anos de idade. Portanto, estudos semelhantes em crianças com idade inferior a dois anos não foram iniciados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESFORANE (desflurano) é um agente anestésico líquido, não inflamável, para o uso em anestesia geral inalatória, por meio de vaporização. O desflurano é quimicamente identificado como éter difluorometil 1-2-2-2-tetrafluoroetil, e apresenta as seguintes propriedades físico-químicas:

Peso molecular.....	168,04
Gravidade específica.....	1,465
Pressão de vapor (calculada), em mmHg.....a 20°C.....	669
	a 22°C.....731
	a 22,8°C.....757
	a 23° C.....764
	a 24° C.....798
	a 26°C.....869

Coefficiente de partição a 37°C:

Sangue/gás.....0,424

Óleo de oliva/gás.....18,7

Cérebro/gás.....0,54

Média de componente/Coefficiente de partição gás:

Polipropileno.....6,7

Polietileno.....16,2

Borracha de látex19,3

Borracha de látex10,4

Cloreto polivinílico.....34,7

DESFORANE (desflurano) não é inflamável, tal como definido pelas exigências da Comissão Eletrotécnica Internacional 601-2-13.

DESFORANE (desflurano) é um líquido incolor, volátil inferior a 22,8 °C. Os dados indicam que DESFORANE (desflurano) é estável quando armazenado em condições de iluminação ambiente normal de acordo com as instruções.

DESFORANE (desflurano) é quimicamente estável. A única reação de degradação conhecida é através do contato direto prolongado com refrigerante de limão que produzem baixos níveis de fluoróform (CHF₃). A quantidade de CHF₃ obtida é semelhante ao que é produzido com doses equivalentes de CAM-isoflurano. Nenhuma degradação perceptível ocorre na presença de ácidos fortes.

DESFORANE (desflurano) não corrói aço inoxidável, latão, alumínio, alumínio anodizado, latão niquelado, cobre, ou berílio.

Farmacodinâmica:

Mudanças nos efeitos clínicos de DESFORANE (desflurano) seguem rapidamente as mudanças na concentração inspirada. A duração da anestesia e medida de recuperação selecionada para DESFORANE (desflurano) são demonstradas nas tabelas a seguir:

Em 178 pacientes ambulatoriais do sexo feminino submetidas à laparoscopia, pré-medicadas com fentanila (1,5 – 2,0 µg/kg), a anestesia foi iniciada com 2,5 mg/kg de propofol, desflurano/N₂O 60% em O₂ ou desflurano/O₂ isoladamente. A anestesia foi mantida com 1,5 – 9,0 mg/kg/h de propofol, 2,6 – 8,4% de desflurano em N₂O 60% em O₂, ou 3,1 – 8,9% de desflurano em O₂.

Emergência e recuperação após laparoscopia ambulatorial

178 mulheres entre 20 e 47 anos de idade

Períodos em minutos: média ± DP (variação)

Indução	Propofol	Propofol	Desflurano/N ₂ O	Desflurano/O ₂
Manutenção	Propofol/N ₂ O	Desflurano/ N ₂ O	Desflurano/N ₂ O	Desflurano/O ₂
Número de pacientes	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Média de idade	30 (20 - 43)	26 (21 - 47)	29 (21 - 42)	30 (20 - 40)
Tempo de anestesia	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
Tempo para abrir os olhos	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2* (2 - 10)	5 ± 2 (2-12)	4 ± 2* (1 - 11)
Tempo para declarar o nome	9 ± 4 (4 -22)	8 ± 3 (3 18)	7 ± 3* (3 16)	7 ± 3* (2 - 15)
Tempo para se levantar	80 ± 34 (40 -200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
Tempo para andar	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48-220)	108 ± 66 (49 - 250)
Tempo para receber alta	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)

*As diferenças foram estatisticamente significativas (p < 0,05) pelo procedimento de Dunnett, comparando todos os tratamentos com o grupo propofol-propofol/N₂O (indução e manutenção). Os resultados das comparações realizadas após mais de uma hora da anestesia não demonstraram diferenças entre os grupos e demonstram uma variabilidade considerável dentro dos grupos.

Em 88 pacientes ambulatoriais não medicados anteriormente, a anestesia foi iniciada com 3-9 mg/kg de tiopental ou desflurano em O₂. A anestesia foi mantida com isoflurano a 0,7-1,4% em N₂O a 60%, desflurano a 1,8-7,7% em N₂O a 60%, ou desflurano a 4,4-11,9% em O₂.

Períodos de emergência e recuperação na cirurgia ambulatorial

46 homens, 42 mulheres entre 19 e 70 anos de idade

Tempo em minutos: média ±DP (variação)

Indução	Tiopental	Tiopental	Tiopental	Desflurano O ₂
Manutenção	Isoflurano/N ₂ O	Desflurano/ N ₂ O	Desflurano O ₂	Desflurano O ₂
Número de pacientes	N = 23	N = 21	N =23	N = 21
Média de idade	43 (20 – 70)	40 (22 – 67)	43 (19 – 70)	41 (21-64)
Tempo de anestesia	49 ± 43 (11 -94)	50 ±19 (16 – 80)	50 ± 27 (16 – 113)	51 ± 23 (19 – 117)
Tempo para abrir os olhos	13 ± 7 (5 – 33)	9 ± 3* (4 – 16)	12 ± 8 (4 – 39)	8 ± 2* (4 -13)
Tempo para declarar o nome	17 ± 10 (6 – 44)	11 ± 4* (6 – 19)	15 ± 10 (6 – 46)	9 ±3* (5 - 14)
Tempo para andar	195 ± 67 (124 – 365)	176 ± 60 (101 – 315)	168 ± 34 (119 – 258)	181 ± 42 (92 – 252)
Tempo para receber alta	205 ± 53 (153 – 365)	202 ± 41 (144- 315)	197 ± 35 (155 – 280)	194 ± 37 (134 – 288)

*As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) pelo procedimento de Dunnett, comparando todos os tratamentos com o grupo tiopental-isoflurano/N₂O (indução e manutenção). Os resultados das comparações realizadas após mais de uma hora da anestesia não demonstram diferenças entre os grupos e demonstram uma variabilidade considerável dentro dos grupos.

A recuperação anestésica foi avaliada 30, 60 e 90 minutos após 0,5 CAM do desflurano (3%) ou isoflurano (0,6%) em N₂O a 60%, utilizando testes subjetivos e objetivos. Após 30 minutos da anestesia, apenas 43% do grupo do isoflurano foi capaz de realizar os testes psicométricos, em comparação a 76% no grupo do desflurano ($p < 0,05$).

Teste de recuperação: porcentagem de valores basais pré-operatórios
16 homens, 22 mulheres entre 20 e 65 anos de idade
Porcentagem média ± DP

Manutenção	60 minutos após a anestesia		90 minutos após a anestesia	
	Desflurano/ N ₂ O	Isoflurano/ N ₂ O	Desflurano/ N ₂ O	Isoflurano/ N ₂ O
Confusão D	66 ± 6	47 ± 8	75 ± 7*	56 ± 8
Fadiga D	70 ± 9*	33 ± 6	89 ± 12*	47 ± 8
Sonolência D	66 ± 5*	36 ± 8	76 ± 7*	49 ± 9
Inépcia D	65 ± 5	49 ± 8	80 ± 7*	57 ± 9
Conforto D	59 ± 7*	30 ± 6	60 ± 8*	31 ± 7
Pontuação DSST †	74 ± 4	50 ± 9	75 ± 4*	55 ± 7
Testes de Trieger ††	67 ± 5	74 ± 6	90 ± 6	33 ± 7

D Escala analógica -visual (valores de 0-100; 100 = basal)

† DSST = Teste de Substituição de Símbolo Digital

†† Teste de Trieger = Teste de Conexão de Pontos

* As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$), utilizando um teste-t de duas amostras.

O DESFORANE (desflurano) foi estudado em doze voluntários, que não estavam recebendo nenhum outro medicamento. Os efeitos hemodinâmicos durante a ventilação controlada (PaCO₂ 38 mmHg) foram:

Efeitos hemodinâmicos do desflurano, durante a ventilação controlada
12 voluntários de sexo masculino entre 16 e 26 anos de idade
Média ± DP (variação)

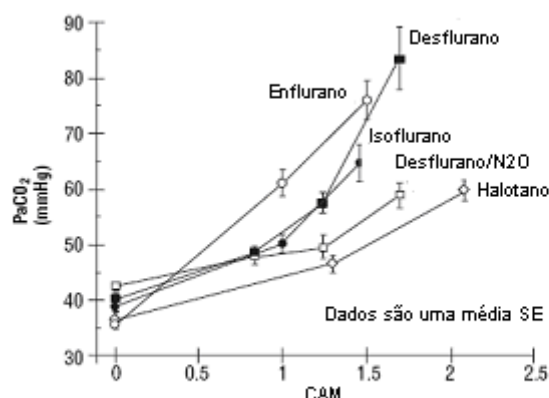
Total Equivalente CAM	Concentração Expirada % Des O ₂	Concentração Expirada % Des N ₂ O	Frequencia (batimentos/min)		Pressão Arterial Cardíaca (mmHg)		Média cardíaca (L/min/m ²)	
			O ₂	N ₂ O	O ₂	N ₂ O	O ₂	N ₂ O
0	0 / 21%	0% / 0%	69 ± 4 (63 – 76)	70 ± 6 (62 – 85)	85 ± 9 (74 – 102)	85 ± 9 (74 – 102)	37 ± 0,4 (3,0 – 4,2)	3,7 ± 0,4 (3,0 – 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 ± 0,05 (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)
-----	-----------	----------	------------------------	---------------------	-----------------------	----------------------	--------------------------	---------------------------

*As diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) quando comparadas aos valores com o paciente acordado, pelo método de Newman-Keul para comparações múltiplas.

Quando os mesmos voluntários respiraram espontaneamente durante a anestesia com desflurano, a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial média diminuíram; o índice cardíaco, frequência cardíaca, volume de ejeção e pressão venosa central (PVC) aumentaram em comparação aos valores de quando os voluntários estavam conscientes. O índice cardíaco, volume de ejeção e PVC foram maiores durante a ventilação espontânea do que durante a ventilação controlada.

Durante a ventilação espontânea nos mesmos voluntários, o aumento na concentração do DESFORANE (desflurano) de 3% para 12% diminuiu o volume expiratório e aumentou a pressão arterial de dióxido de carbono e a frequência respiratória. A combinação de N₂O a 60% com uma determinada concentração de desflurano gerou valores similares àqueles com o desflurano isoladamente. A depressão respiratória produzida pelo desflurano é semelhante àquela produzida por outros agentes inalatórios potentes. O uso de concentrações de desflurano maiores que 1,5 CAM podem produzir apnéia.



NOTA: Dados para enflurano, halotano e isoflurano são de estudos recentes

Farmacocinética:

Devido à natureza volátil do desflurano em amostras de plasma, seu perfil *washin-washout* foi utilizado como substituto da farmacocinética plasmática. O desflurano é um anestésico líquido volátil para inalação, é minimamente biotransformado no fígado humano. Menos de 0,02% de desflurano absorvido pode ser recuperado na forma de metabólitos urinários (comparado com 0,2% de isoflurano). Oito voluntários saudáveis do sexo masculino foram, primeiramente, submetidos à inalação de 70% de N₂O/30% de O₂ por 30 minutos e, então, a uma mistura de DESFORANE (desflurano) a 2,0%, isoflurano a 0,4% e halotano a 0,2%, por mais 30 minutos. Durante este período, foram medidas as concentrações inspirada e expirada (F_i e F_A). O valor F_A/F_i (*washin*) após 30 minutos foi de 0,91 para o desflurano, em comparação a 1,00 para o N₂O, 0,74 para o isoflurano e 0,58 para o halotano (Vide Figura 1). As taxas de *washin* para o halotano e o isoflurano foram similares aos valores da literatura. O *washin* foi mais rápido para o desflurano do que para o isoflurano e o halotano em todos os tempos avaliados. O valor F_A/F_{AO} (*washout*) após 5 minutos foi de 0,12 para o desflurano, 0,22 para o isoflurano e 0,25 para o halotano (Vide Figura 2). O *washout* para o DESFORANE (desflurano) foi mais rápido do que para o isoflurano e o halotano em todos os tempos avaliados de eliminação. Em 5 dias, o F_A/F_{AO} para o desflurano é 1/20 daquele para o halotano ou isoflurano.

Figura 1 - desflurano washin

Média ± DP

8 Voluntários saudáveis do sexo masculino

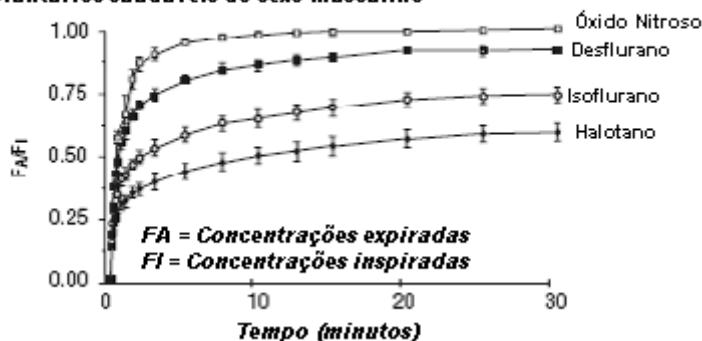
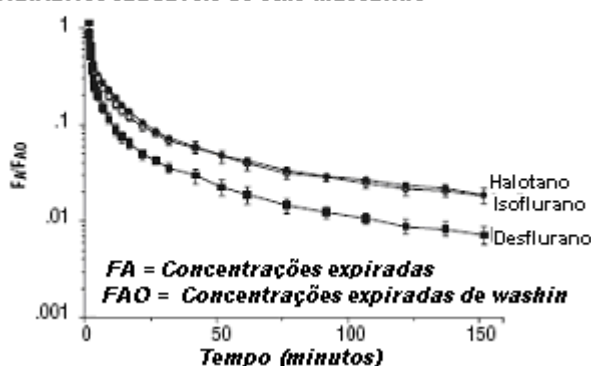


Figura 2 - desflurano washout

Média ± DP

8 Voluntários saudáveis do sexo masculino



Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade:

Estudos sobre a carcinogenicidade em animais não foram realizados com o DESFORANE (desflurano). Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* não demonstraram mutagenicidade ou lesão cromossômica pelo DESFORANE (desflurano). Os testes para genotoxicidade incluíram o ensaio de mutação de Ames, a análise dos linfócitos humanos em metáfase e o ensaio de micronúcleo em camundongos.

A fertilidade não foi afetada após a exposição a 1 CAM-Hora por dia (63 e 14 CAM-Hora acumuladas para homens e mulheres, respectivamente). Em doses maiores, observou-se toxicidade parental (mortalidades e ganho de peso reduzido), podendo afetar a fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DESFORANE (desflurano) não deve ser usado nas seguintes condições:

- Suspeita de suscetibilidade genética à hipertermia maligna;
- Em pacientes nos quais a anestesia geral é contraindicada;
- Indução da anestesia em pacientes pediátricos;
- Em pacientes com sensibilidade conhecida ao DESFORANE (desflurano) ou a outros agentes halogenados;
- Em pacientes com histórico de disfunção hepática moderada a severa, seguindo de anestesia com DESFORANE (desflurano) ou outro agente halogenado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interações com absorventes de dióxido de carbono (CO₂) dessecados:

Assim como alguns outros anestésicos inalatórios, o DESFORANE (desflurano) pode reagir com os absorventes de dióxido de carbono (CO₂) dessecados, produzindo monóxido de carbono, o que pode resultar em níveis elevados de carboxihemoglobina em alguns

pacientes. Relatos de casos sugerem que a cal de hidróxido de bário e a cal de soda tornam-se dessecadas quando gases frescos passam pelo canister absorvente de CO₂ a altas taxas de fluxo, durante várias horas ou dias. Quando o médico suspeitar que o absorvente de CO₂ possa estar dessecado, este deve ser substituído antes da administração do DESFORANE (desflurano).

Distúrbios hepatobiliares:

Com o uso de anestésicos halogenados, distúrbios da função hepática, icterícia e necrose hepática fatal foram relatados; tais efeitos parecem indicar hipersensibilidade. Como ocorre com outros agentes anestésicos halogenados, o DESFORANE (desflurano) pode causar hepatite por hipersensibilidade em pacientes que foram sensibilizados por exposição prévia a anestésicos halogenados. Cirrose, hepatite viral ou outra doença hepática pré-existente pode ser uma razão para selecionar um anestésico que não seja um anestésico halogenado. Tal como acontece com todos os anestésicos halogenados, repetir a anestesia dentro de um curto período de tempo deve ser realizado com cautela.

Trabalho de Parto e Expulsão do Feto:

A segurança do desflurano durante o trabalho de parto e a expulsão do feto não foi demonstrada. DESFORANE (desflurano) é um relaxante uterino.

Gravidez:

Não há estudos controlados realizados em mulheres gestantes. Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se necessário. Os estudos de reprodução foram realizados em ratos com doses até a 1 CAM hora por um período mínimo de 21 dias e não revelaram evidência de dano à fertilidade ou ao feto devido ao DESFORANE (desflurano).

Nenhum efeito teratogênico foi observado em exposições de aproximadamente 10 a 13 CAM-Hora a 1 CAM-Hora por dia durante a organogênese em ratos e coelhos. Em doses mais elevadas observou-se que houve um aumento da incidência de perdas pós-implantação e toxicidade materna. No entanto, a uma exposição de 10 CAM-Hora em ratos, observou-se aproximadamente 6% de decréscimo no peso dos filhotes machos no momento do parto por cesariana.

Os ratos expostos ao DESFORANE (desflurano) em 1CAM-Hora por dia desde a gestação no dia 15 ao dia 21 de lactação, não mostrou sinais de distócia. Os pesos corporais dos filhotes no momento do nascimento e durante o aleitamento, foram comparáveis às de filhotes de controle. Nenhum tratamento relacionado à mudança comportamental foi relatado nestes filhotes durante a lactação.

Categoria “B” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.**Uso Pediátrico:**

DESFORANE (desflurano) é aprovado para manutenção de anestesia em crianças e lactentes após a indução de anestesia com outros agentes que não seja o DESFORANE(desflurano) e intubação traqueal.

DESFORANE (desflurano) não é aprovado para manutenção de anestesia em crianças não intubadas devido a um aumento da incidência de reações respiratórias adversas, incluindo tosse (26%), espasmo da laringe (13%) e secreções (12%).

Crianças, especialmente com 6 anos de idade ou mais jovens, que têm a manutenção da anestesia por DESFORANE (desflurano) entregues via máscara laríngea tem maior risco de reações respiratórias adversas, como por exemplo, tosse e espasmos da laringe, especialmente com a retirada da máscara laríngea das vias aéreas sob anestesia profunda. Portanto, acompanhar de perto esses pacientes quanto a sinais e sintomas associados com espasmos da laringe e tratar adequadamente.

Quando DESFORANE (desflurano) é utilizado para manutenção da anestesia em crianças com asma ou histórico recente de infecção de vias aéreas superiores, existe um risco maior para o estreitamento das vias aéreas e aumento da resistência das vias aéreas. Portanto, acompanhar esses pacientes quanto a sinais e sintomas associados com estreitamento das vias aéreas e tratar adequadamente.

Uso Geriátrico:

A concentração alveolar mínima (CAM) DESFORANE (desflurano) diminui com o aumento da idade do paciente. A dose deve ser ajustada de acordo. O CAM médio de DESFORANE (desflurano) em um paciente de 70 anos é de dois terços do CAM para um paciente de 20 anos.

Mães Lactantes: Não é conhecido se DESFORANE (desflurano) é excretado no leite humano. Por vários medicamentos serem excretados no leite humano, deve ter cuidado quando a lactante faz uso de DESFORANE (desflurano).

Hipertermia Maligna:

Em indivíduos suscetíveis, agentes anestésicos inalatórios potentes podem desencadear um estado hipermetabólico dos músculos esqueléticos, levando a uma alta demanda de oxigênio e à síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Em porcos geneticamente suscetíveis, o desflurano induziu a hipertermia maligna. A síndrome clínica é caracterizada pela hipercapnia e pode induzir a rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmias e/ou pressão arterial instável. Alguns destes sinais inespecíficos também podem aparecer durante a anestesia leve: hipóxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

O tratamento da hipertermia maligna inclui a descontinuação dos agentes deflagradores, a administração de dantrolene sódico intravenoso e a aplicação de terapia de suporte. (Consultar informações de prescrição para o dantrolene sódico intravenoso para informações adicionais sobre o tratamento do paciente). Posteriormente, pode ocorrer uma insuficiência renal e o fluxo urinário deve ser monitorado e mantido, se possível.

Resultados fatais de hipertermia maligna tem sido reportado com DESFORANE (desflurano).

Insuficiência Renal:

As concentrações de 1 - 4% de DESFORANE (desflurano) em óxido nitroso/oxigênio têm sido utilizadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática crônica e durante a cirurgia de transplante renal.

Por causa do metabolismo mínimo, não é esperada a necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Nove pacientes recebendo DESFORANE (desflurano) (N=9) foram comparados a 9 pacientes recebendo isoflurano, todos com insuficiência renal crônica (creatinina sérica de 1,5 – 6,9 mg/dL). Não foram observadas diferenças entre os dois grupos nos exames hematológicos ou bioquímicos, incluindo a avaliação da função renal. De forma similar, não foram encontradas diferenças em uma comparação entre pacientes recebendo DESFORANE (desflurano) (N=28) ou isoflurano (N=30), submetidos a transplante renal.

Insuficiência hepática:

Oito pacientes recebendo DESFORANE (desflurano) foram comparados a seis pacientes recebendo isoflurano, todos com doença hepática crônica (hepatite viral, hepatite alcoólica ou cirrose). Não foram observadas diferenças nos exames hematológicos ou bioquímicos, incluindo enzimas hepáticas e avaliação da função hepática.

Alterações Laboratoriais:

Elevações transitórias na glicose e no leucograma podem ocorrer, como com o uso de outros agentes anestésicos.

Hipercalemia perioperatória:

O uso de agentes anestésicos inalatórios tem sido associado a aumento raro nos níveis séricos de potássio, que resultam em arritmias cardíacas e morte em pacientes pediátricos durante o período pós-operatório. Pacientes com doença neuromuscular evidente, especialmente distrofia muscular de Duchenne, parecem ser os mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina tem sido associado com a maioria, mas não todos, estes casos. Estes pacientes também apresentaram elevações significativas nos níveis séricos de creatina-quinase e, em alguns casos alterações consistentes na urina como mioglobulinúria. Apesar da semelhança na apresentação de hipertermia maligna, nenhum desses pacientes apresentou sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. Recomenda-se intervenção médica agressiva para tratamento de hipercalemia e arritmias resistentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações adversas clinicamente significativas com medicamentos pré-anestésicos comumente utilizados ou medicamentos utilizados durante a anestesia (relaxantes musculares, agentes intravenosos e agentes anestésicos locais) em estudos clínicos. O efeito do desflurano na distribuição de outros medicamentos ainda não foi determinado.

Como o isoflurano, o desflurano não predispõe a arritmias ventriculares prematuras na presença de infusão exógena de adrenalina em suínos.

Benzodiazepínicos e opióides (Redução da CAM):

Opióides e benzodiazepínicos reduzem as quantidades exigidas de DESFORANE (desflurano) para produzir anestesia. Este efeito é mostrado na Tabela a seguir para o midazolam (25-50 µg/kg) e fentanila por via intravenosa (3-6 mg/kg) em pacientes de dois diferentes grupos etários.

CAM de DESFORANE (desflurano) com fentanila ou midazolam

Média ± DP (porcentagem de redução)

Dose	18 – 30 anos	31 – 65 anos
Sem fentanila	6,4 ± 0,0	6,3 ± 0,4
3 µg/kg de fentanila	3,5 ± 1,9 (46%)	3,1 ± 0,6 (51%)
6 µg/kg de fentanila	3,0 ± 1,2 (53%)	2,3 ± 1,0 (64%)
Sem midazolam	6,9 ± 0,1	5,9 ± 0,6
25 µg/kg de midazolam	-	4,9 ± 0,9 (16%)
50 µg/kg de midazolam	-	4,9 ± 0,5(17%)

Agentes bloqueadores neuromusculares

As concentrações anestésicas do desflurano em equilíbrio (administrado por 15 minutos ou mais antes do teste) reduziram o ED₉₅ da succinilcolina em, aproximadamente, 30% e o do atracúrio e do pancurônio em, aproximadamente, 50%, em comparação à anestesia com N₂O/opióide. O efeito do desflurano na duração do bloqueio neuromuscular não despolarizante não foi estudado.

Dosagem de relaxante muscular que causa 95% da depressão no bloqueio neuromuscular

Concentração de desflurano	ED ₉₅ médio (µg/kg)			
	Pancurônio	Atracúrio	Succinilcolina	Veruronio
0,65 MAC 60% N ₂ O/O ₂	26	123	-	-
1,25 MAC 60% N ₂ O/O ₂	18	91	-	-
1,25 MAC O ₂	22	120	362	19

A redução na dose dos agentes bloqueadores neuromusculares durante a indução anestésica pode resultar no adiamento do início das condições adequadas para a intubação endotraqueal ou em relaxamento muscular inadequado, pois a potencialização dos agentes bloqueadores neuromusculares exige um equilíbrio entre o músculo e a pressão parcial administrada de desflurano.

Entre os medicamentos não despolarizantes, somente as interações do pancurônio e do atracúrio foram estudadas. Na ausência de diretrizes específicas:

1. Para a intubação endotraqueal, não reduzir a dose dos relaxantes musculares não despolarizantes ou da succinilcolina.
2. Durante a manutenção da anestesia, a dose dos relaxantes musculares não despolarizantes é, provavelmente, reduzida, em comparação àquela durante a anestesia com N₂O/opioide. A administração de doses suplementares de relaxantes musculares deve ser guiada pela resposta à estimulação nervosa.

Uso concomitante com N₂O

A administração concomitante de N₂O reduz a CAM de DESFORANE (desflurano).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DESFORANE (desflurano) é um líquido incolor, não inflamável, volátil (abaixo de 22,8 °C) para inalação.

DESFORANE (desflurano) deve ser conservado em temperatura ambiente (15–a 30°C). Proteger da luz e umidade. O frasco deve ser mantido na posição vertical. Para evitar vazamento, ajuste firmemente a tampa, mas não aperte muito. Desforane (desflurano) deve ser mantido na embalagem original até imediatamente antes do uso.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses e está indicado na sua embalagem. Ao adquirir um medicamento confira sempre o prazo de validade.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DESFORANE (desflurano) deve ser administrado somente por pessoas treinadas na administração de anestésicos gerais, usando um vaporizador especificamente designado e desenhado para o uso de DESFORANE (desflurano). A manutenção da via aérea do paciente, ventilação artificial, oxigênio, e reanimação circulatória devem estar imediatamente disponíveis.

DESFORANE (desflurano) é administrado por inalação. A administração de anestesia geral deve ser individualizada com base na resposta do paciente. Hipotensão e aumento da depressão respiratória são potencializados na anestesia com DESFORANE (desflurano). A concentração alveolar mínima (CAM) de DESFORANE (desflurano) diminui com o aumento da idade do paciente. O CAM para DESFORANE (desflurano) também é reduzido pela administração concomitante de N₂O (ver Tabela 1). A dose deve ser ajustada de acordo. A tabela a seguir fornece potência média relativa em função da idade e efeito do N₂O em pacientes com estado físico ASA I ou II.

Opióides e benzodiazepínicos diminuem o CAM de DESFORANE (desflurano). DESFORANE (desflurano) também diminui as doses de agentes bloqueadores neuromusculares. A dose deve ser ajustada.

Tabela 1
Concentração Alveolar Mínima (CAM)

Idade	N	100% de Oxigênio	N	60% óxido nitroso / 40% oxigênio
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 anos	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 anos	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 anos	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 anos	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 anos	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 anos	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 anos	6	5,2 ± 0,6	6	1,7 ± 0,4

Posologia**Medicação pré-anestésica**

A medicação pré-anestésica deve ser selecionada de acordo com a necessidade individual do paciente. Em estudos clínicos, pacientes programados para serem anestesiados com desflurano, frequentemente receberam uma medicação pré-anestésica IV, como opióide e/ou benzodiazepínico.

Indução:

Em adultos, alguns pré-medicados com opióides, uma concentração inicial frequente foi de 3% de desflurano, aumentada em incrementos de 0,5-1,0% a cada 2 a 3 inspirações. As concentrações expiratórias finais de 4-11% de DESFORANE (desflurano), com e sem N₂O, levaram à anestesia em 2 a 4 minutos. Quando o desflurano foi testado como um agente primário de indução anestésica, a incidência de irritação das vias aéreas superiores (apnéia, espasmo da laringe, tosse e secreções) foi alta (vide item REAÇÕES ADVERSAS). Durante a indução em adultos, a incidência geral de desaturação de oxihemoglobina (SpO₂ < 90%) foi de 6%.

Em adultos, após a indução com um medicamento intravenoso, como tiopental ou propofol, o desflurano pode ser iniciado a, aproximadamente, 0,5-1 CAM, se o gás condutor for O₂ ou N₂O/O₂.

Concentrações inspiradas de DESFORANE (desflurano) superior a 12% foram administradas com segurança em pacientes, particularmente durante a indução da anestesia em adultos. Estas concentrações irão proporcionalmente diluir a concentração de oxigênio; portanto, a manutenção de uma concentração adequada de oxigênio pode exigir uma redução do óxido nitroso ou ar, se esses gases são usados simultaneamente.

Manutenção:

Os níveis anestésicos cirúrgicos em adultos podem ser mantidos com concentrações de 2,5 - 8,5% de DESFORANE (desflurano), com ou sem o uso concomitante de óxido nitroso. Em crianças, os níveis anestésicos cirúrgicos podem ser mantidos com concentrações de 5,2 - 10% de DESFORANE (desflurano), com ou sem o uso concomitante de óxido nitroso.

Durante a manutenção da anestesia com taxas de fluxo de 2 L/min ou mais, a concentração alveolar de DESFORANE (desflurano) geralmente estará dentro de 10% da concentração inspirada.

Durante a manutenção anestésica, concentrações crescentes de DESFORANE (desflurano) produzem reduções dose-dependentes na pressão arterial. Reduções excessivas na pressão arterial podem ser causadas pela profundidade da anestesia e, nestas circunstâncias, podem ser corrigidas pela redução da concentração inalada de DESFORANE (desflurano).

As concentrações de desflurano que excederem 1 CAM podem aumentar a frequência cardíaca. Portanto, com este medicamento, uma frequência cardíaca aumentada não indica, de maneira confiável, uma anestesia inadequada.

Manutenção da anestesia em pacientes pediátricos intubados:

DESFORANE (desflurano) é indicado para a manutenção de anestesia em pacientes pediátricos e lactentes, após a indução de anestesia com outro agente (que não seja desflurano) e intubação traqueal.

DESFORANE (desflurano) com ou sem óxido nitroso, e halotano, com ou sem óxido nitroso, foram estudados em três ensaios clínicos realizados com pacientes pediátricos com idades entre 2 semanas a 12 anos (média de 2 anos) e estado físico ASA I ou II. A concentração de DESFORANE (desflurano), necessário para a manutenção da anestesia geral é dependente da idade. As alterações na pressão sanguínea durante a manutenção e recuperação da anestesia com desflurano/N₂O/O₂ são semelhantes aos observados com halotano N₂O/O₂. A frequência cardíaca durante a manutenção da anestesia por minutos mais rápidos com o desflurano do que com halotano. Os pacientes foram considerados adequados para a alta da unidade de cuidados pós-anestésicos dentro de uma hora tanto com desflurano como halotano. Não houve diferença na incidência de náuseas e vômitos entre os pacientes que receberam desflurano ou halotano.

Recuperação:

A recuperação da anestesia geral deve ser avaliada cuidadosamente antes de o paciente recebe alta da unidade de cuidados pós-anestésica.

Uso em pacientes com doença arterial coronariana:

Em pacientes com doença arterial coronariana, a manutenção da hemodinâmica normal é importante para prevenir a isquemia do miocárdio. Um rápido aumento na concentração de desflurano está associado com o aumento acentuado da frequência cardíaca, pressão arterial média e os níveis de epinefrina e norepinefrina. O desflurano não deve ser utilizado como único agente para indução anestésica em pacientes com doença arterial coronariana ou em pacientes em que os aumentos na frequência cardíaca ou pressão arterial indesejável. Deve ser utilizado com outros medicamentos preferencialmente opióides por via venosa e hipnóticos.

Uso Neurocirúrgico:

O DESFORANE (desflurano) pode gerar um aumento dose-dependente na pressão do líquido cefalorraquidiano (PLCR) quando administrado em pacientes com lesões ocupando o espaço intracraniano. O desflurano deve ser administrado a 0,8 CAM ou menos e em conjunto com uma indução por barbitúrico e hiperventilação (hipocapnia), até que haja descompensação cerebral, em pacientes com aumentos na PLCR conhecidos ou suspeitos. Deve-se atentar à manutenção da pressão de perfusão cerebral.

Cuidado Ocupacional:

Não há limite específico de exposição estabelecido para DESFORANE (desflurano). No entanto, o Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH) recomenda que nenhum trabalhador deve ser exposto a concentrações de teto maior do que 2 ppm de qualquer agente anestésico halogenado ao longo de um período de amostragem não deve exceder uma hora.

Principais Meios de Exposição incluem:

Contato com a pele - Pode causar irritação na pele. Em caso de contato, lave imediatamente a pele com água em abundância. Remova as roupas e sapatos contaminados. Procurar atendimento médico em caso de irritação.

Contato com os olhos - Pode causar irritação nos olhos. Em caso de contato, lavar imediatamente os olhos com água em abundância por pelo menos 15 minutos. Procurar atendimento médico em caso de irritação.

Ingestão - Não há outros efeitos terapêuticos específicos. Não provocar vômitos a menos que provocado pela equipe médica. Nunca dê algo pela boca a uma pessoa inconsciente. Se grande quantidade desta substância for ingerida, procure um médico imediatamente.

Inalação - Se o indivíduo inalar o vapor, ou sentir tonturas ou dores de cabeça, ele deve ser transferido para uma área com ar fresco. O indivíduo também poderá detectar os seguintes:

Efeitos cardiovasculares: pode incluir alterações no ritmo cardíaco, alterações na pressão arterial, dor no peito.

Efeitos respiratórios: podem incluir falta de ar, broncoespasmo, espasmo da laringe, depressão respiratória.

Efeitos gastrointestinais: podem incluir náuseas, dor de estômago, perda de apetite.

Efeitos no sistema nervoso: podem incluir ataxia, tremor, distúrbios da fala, letargia, dores de cabeça, tonturas, visão turva.

Os efeitos previstos de superexposição aguda por inalação de DESFORANE (desflurano) incluem dor de cabeça, tontura ou (em casos extremos) inconsciência.

Não há efeitos adversos documentados da exposição crônica aos vapores de anestésicos halogenados (Resíduos de Gases Anestésicos ou WAG) no local de trabalho. Embora os resultados de alguns estudos epidemiológicos sugiram uma ligação entre a exposição a agentes anestésicos halogenados e aumento dos problemas de saúde (aborto espontâneo) em particular, a relação não é conclusiva. Dado que a exposição a WAGs é um fator possível nos resultados para estes estudos, as pessoas presentes na sala de cirurgia, e as mulheres grávidas, em particular, devem minimizar a exposição. As precauções incluem ventilação geral adequada na sala de cirurgia, o uso de um sistema de eliminação bem projetado bem conservado; práticas de trabalho para minimizar vazamentos enquanto o agente anestésico está em uso, e manutenção de rotina de equipamentos para minimizar vazamentos.

Pelos dados clínicos, as concentrações teriam de chegar a 2-3% no ar inspirado antes do indivíduo sentir tonturas ou outros efeitos fisiológicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiências em Estudos Clínicos

As informações sobre eventos adversos derivam de estudos clínicos controlados, sendo que a maioria destes foi conduzida nos Estados Unidos. Os estudos foram conduzidos utilizando diversos medicamentos pré-anestésicos, outros anestésicos e procedimentos cirúrgicos de extensão variável. A maioria dos eventos adversos relatados foi leve e transitória e pode refletir os procedimentos cirúrgicos, características dos pacientes (incluindo a doença) e/ou os medicamentos administrados.

Dos 2.143 pacientes expostos ao DESFORANE (desflurano) em estudos clínicos, 370 adultos e 152 crianças foram induzidos com desflurano isoladamente e 987 pacientes foram mantidos principalmente com o desflurano. As frequências obtidas refletem a porcentagem de pacientes apresentando o evento. Cada paciente foi contado uma vez para cada tipo de evento adverso.

Frequência de eventos que ocorreram em mais do que 1% dos pacientes de ensaios clínicos (em relatos julgados como “provavelmente relacionados causalmente”).

Indução (uso como um agente com máscara de inalação)	
Pacientes adultos (N=370): Tosse 34%, interrupção respiratória 30%, apneia 15%, secreções aumentadas*, espasmos da laringe*, dessaturação de Oxihemoglobina (SpO2 < 90%)*, faringite*.	
Manutenção ou recuperação	
Pacientes adultos e pediátricos intubados (N = 687):	
Corpo como um todo:	cefaleia
Sistema Cardiovascular:	bradicardia, hipertensão, arritmia nodal, taquicardia
Sistema Digestivo:	náusea 27%, vômito 16%
Sistema nervoso:	aumento de salivagem
Sistema Respiratório:	Apneia*, interrupção da respiração, aumento de tosse*, espasmo da laringe, faringite
Sentidos Especiais:	conjuntivite (hiperemia conjuntival)
*Incidência dos eventos 3 – 10%	

Frequência de eventos ocorrendo em menos de 1% dos pacientes (em relatos julgados como de “relação provavelmente causal”).

Relatado em três ou mais pacientes, desconsiderando a severidade.

Reações adversas relatadas somente de experiências pós-comercialização ou em literatura, não vistas em ensaios clínicos, são consideradas raras e estão com *:	
Sistema Cardiovascular:	arritmia, bigeminismo, eletrocardiograma anormal, isquemia miocárdica, vasodilatação.
Sistema Digestivo:	hepatite*
Sistema Nervoso:	agitação, vertigem

Sistema Respiratório:	asma, dispneia, hipóxia
-----------------------	-------------------------

Frequência de eventos ocorrendo em menos de 1% dos pacientes em ensaios clínicos (em relatos julgados como de “Relação causal desconhecida”).

Relatados em três ou mais pacientes, desconsiderando a severidade.

Corpo como um todo:	febre
Sistema Cardiovascular:	hemorragias, infarto do miocárdio
Metabolismo e nutrição:	aumento de creatinofosfoquinase (CPK)
Sistema musculoesquelético:	mialgia
Pele e anexos:	prurido

Experiências pós comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização de DESFORANE (desflurano) pós-comercialização.

Por estas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição de drogas.

Sangue e sistema linfático: coagulopatia;

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipercalemia, hipocalcemia, acidose metabólica;

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão;

Distúrbios oculares: icterícia ocular;

Cardiopatias: parada cardíaca, *torsade de pointes*, insuficiência ventricular, hipocinesia ventricular, fibrilação atrial;

Distúrbios vasculares: hipertensão maligna, hemorragia, hipotensão, choque;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: parada respiratória, insuficiência respiratória, dificuldade respiratória, broncoespasmo, hemoptise;

Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda dor, abdominal;

Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática, necrose hepática, hepatite, hepatite citolítica, colestase, icterícia, alteração da função hepática, doença do fígado;

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: urticária, eritema;

Distúrbios conjuntivos, musculoesquelético, tecidos e ossos: rabdomiólise;

Distúrbios gerais e no local de administração: hipertermia maligna, astenia, mal-estar;

Investigações: eletrocardiograma (alterações de ST-T), inversão de onda T, transaminases aumentada, aumento da alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina no sangue aumentado, teste de coagulação anormal, aumento da amônia;

Lesões, envenenamento e complicações processuais*: taquiarritmia, palpitações, queimaduras nos olhos, cegueira transitória, encefalopatia, ceratite ulcerativa, hiperemia ocular, diminuição da acuidade visual, sensação de irritação ocular, dor nos olhos, tontura, enxaqueca, fadiga, exposição acidental, pele queimada, erro a administração do medicamento.

* Todas as reações categorizados dentro deste SOC eram exposições acidentais em não-pacientes.

Em casos eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose de DESFORANE (desflurano) pode apresentar-se como um aprofundamento da anestesia, depressão cardíaca e/ou respiratória em pacientes com respiração espontânea, e depressão cardíaca em pacientes ventilados nos quais podem ocorrer hipercapnia e hipóxia apenas numa fase tardia.

Em caso de superdose, ou suspeita de sobredosagem, tomar as seguintes medidas: suspender a administração do DESFORANE (desflurano), manter uma via aérea permeável, iniciar ventilação assistida ou controlada com oxigênio, e manter a função cardiovascular adequada.

No caso de superdose ou suspeita de superdose, tome as seguintes medidas: descontinue a administração do DESFORANE (desflurano), mantenha uma via aérea desobstruída, inicie ventilação assistida ou controlada com oxigênio e mantenha uma função cardiovascular adequada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0167

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes

CRF-SP 10.616

Fabricado por:

Baxter Healthcare of Puerto Rico

Km 142.5 Route # 3

Guayama, Porto Rico 00784 USA

Importado por:
Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383
Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil.
CNPJ nº 49.351.786/0001-80
Indústria Brasileira
SAC 0800 012 55 22
www.baxter.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/04/2015.



FAVOR RECICLAR

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/01/2013	0033445/13-6	10458 – Medicamento Novo - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Anestésico inalatório: embalagem contendo 6 frascos com 240 mL
04/03/2015	0192158/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Anestésico inalatório: embalagem contendo 6 frascos com 240 mL
16/04/2015	N/A	10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Modo de Usar Reações Adversas Superdose	VPS	Anestésico inalatório: embalagem contendo 6 frascos com 240 mL