

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ISOFLURANO
Forma farmacéutica:	Líquido para inhalación
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar por 100 ó 240 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CRISTÁLIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÊUTICOS LTDA., Sao Paulo, Brasil.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	CRISTÁLIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACÊUTICOS LTDA., Sao Paulo, Brasil. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-08-065-N01
Fecha de Inscripción:	16 de junio de 2008
Composición:	
Cada 100 mL contiene:	
Isoflurano	1,0 mL
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Se puede utilizar el ISOFLURANO para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.

Su uso en anestesia obstétrica o en niños menores de 2 años debe suceder sólo si hubiera sustancial beneficio que justificase el riesgo potencial al feto o al lactante y bajo monitoreo cuidadoso.

INFORMACIONES TÉCNICAS:

ISOFLURANO (isoflurano) es un anestésico inhalatorio halogenado, líquido, volátil, incoloro y no inflamable que presenta la característica de inducción y recuperación rápida de la anestesia.

El plazo de validez del producto es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el embalaje externo.

Mantenga el producto a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

SE DEBE MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

El isoflurano es un anestésico destinado a la anestesia general inhalatoria.

La CAM (Concentración Alveolar Mínima) en el hombre es lo que sigue:

EDAD	100 % OXÍGENO	70 % N2O
0 -1 mes		1.60 %
1 – 6 meses	1.87 %	-
7 – 11 meses	1.80 %	-
1 – 2 años	1.60 %	-
3 -5 años	1.62 %	-
6 – 10 años	1.40 %	0.58 %
10 – 15 años	1.16 %	0.53 %
26 ± 4 años	1.28 %	0.56 %
44 ± 7 años	1.15 %	0.50 %
64 ± 5 años	1.05 %	0.37 %

En relación con su farmacología clínica, el isoflurano presenta las siguientes características:

La inducción y la recuperación de la anestesia son rápidas;

El isoflurano tiene un olor característico y fuerte que limita la capacidad de inducción, aunque aparentemente no provoque estímulo de salivación excesiva o secreciones traqueobronquiales. Se disminuyen rápidamente los reflejos faríngeos y laríngeos lo que facilita la intubación traqueal.

Se puede alterar rápidamente el nivel de anestesia. La frecuencia cardiaca permanece estable;

Como ocurre con otros anestésicos por inhalación, el volumen de ventilación pulmonar disminuye a la medida que se profundiza la anestesia; en contrapartida, la frecuencia respiratoria se mantiene prácticamente constante o disminuye muy ligeramente. La estimulación quirúrgica anula parcialmente esa depresión, incluso cuando los niveles de anestesia son más profundos;

El isoflurano produce una reacción de movimiento respiratorio profundo semejante a la que producen el éter dietílico y el enflurano, aunque la frecuencia con el isoflurano sea menor que con el enflurano;

La presión arterial disminuye con la inducción de la anestesia, no obstante, regresa a los valores normales con la estimulación quirúrgica;

La presión arterial tiende a disminuir durante el mantenimiento en relación directa con la profundidad del nivel de la anestesia. Con la respiración controlada y PaCO₂ normal, el débito cardiaco tiende a mantenerse, a pesar del ahondamiento del nivel de anestesia, primeramente a través de un aumento de la frecuencia cardiaca, que compensa una reducción en el volumen sistólico. Con respiración espontánea, la resultante hipercapnia puede aumentar la frecuencia cardiaca y el débito cardiaco en niveles por encima de aquellos observados con el paciente despierto;

El flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado durante anestesia leve con isoflurano, sin embargo tiende a aumentar con el ahondamiento de la acción anestésica. Se pueden evitar o revertir los aumentos en la presión del licor a través de la hiperventilación del paciente antes y durante la anestesia;

Alteraciones electroencefalográficas y convulsiones son extremadamente raras con el isoflurano, que generalmente produce un trazado EEG semejante a lo observado con otros anestésicos volátiles.

El isoflurano no sensibiliza el miocardio a la administración exógena de epinefrina. Los estudios indican que la inyección subcutánea de 0,25mg de epinefrina (50mL de una solución de 1:200.000) no produce aumento de las arritmias ventriculares en pacientes anestesiados con isoflurano;

El isoflurano potencia notablemente a todos los relajantes musculares de uso corriente; no

obstante, el efecto ha sido profundamente evidente con los relajantes no despolarizantes. La neostigmina invierte el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes en la presencia del isoflurano, sin embargo no invierte la depresión neuromuscular directa del isoflurano. Todos los relajantes de uso corriente son compatibles con el isoflurano;

Se puede utilizar el isoflurano en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. No hay datos disponibles para establecer la seguridad del uso de isoflurano durante el embarazo.

En relación con su farmacología clínica, el isoflurano presenta las siguientes características:

Sufre mínima biotransformación en humanos. Se recupera cerca del 95% del isoflurano en el aire expirado y se metaboliza el 0.2% del isoflurano captado. El principal metabolito es el ácido trifluoroacético. En el período post-operatorio sólo se puede recuperar el 0.17% de isoflurano captado como metabolito urinario.

Valores de pico de fluoruro inorgánico habitualmente varían menos de 5µmol/L y ocurren cerca de 4 horas tras la anestesia, regresando a los niveles normales dentro de 24 horas. No se reportó ninguna evidencia de daño renal tras la administración de isoflurano.

Contraindicaciones:

Sensibilidad conocida al isoflurano o a algún otro agente halogenado.

Susceptibilidad genética sospechosa o conocida a la hipertermia maligna.

Precauciones:

Así como todos los potentes anestésicos generales, ISOFLURANO debe ser administrado solamente por un equipo de anestesia competente, o por todos aquellos familiarizados con la farmacología de la sustancia y calificados por la capacitación y experiencia con pacientes anestesiados.

El isoflurano debe ser utilizado con cuidado en pacientes portadores de miastenia gravis debido al aumento de la sensibilidad de estos pacientes al anestésico inhalatorio y riesgo de depresión respiratoria.

La inducción de la anestesia inhalatoria en niños puede aumentar la secreción salivar y traqueobronquial y ser causa de laringoespasmo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Su uso en anestesia obstétrica o en niños menores de 2 años debe suceder sólo si hubiera sustancial beneficio que justificase el riesgo potencial al feto o al lactante y bajo monitoreo cuidadoso.

El isoflurano aumenta considerablemente el flujo sanguíneo cerebral, con aumento transitorio de la presión del licor, que es totalmente reversible con hiperventilación.

Como los niveles de anestesia pueden sufrir modificaciones con mucha facilidad y rapidez, se deben utilizar exclusivamente vaporizadores que proporcionan concentraciones previsibles y con precisión adecuada, como los del tipo "flow-through" [flujo continuo] contruidos y especialmente calibrados para el isoflurano. Se observa aumento en la hipotensión y depresión respiratoria a la medida que se profundiza la anestesia y se acentúa este efecto por medicación preanestésica narcótica o uso concomitante de otros depresores respiratorios.

En comparación con el halotano, se ha observado aumento de la pérdida de sangre en pacientes con aborto.

Casos aislados de aumento de carboxihemoglobina fueron relatados con el uso de agentes inhalatorios halogenados con -CF₂H (ej.: desflurano, enflurano e isoflurano). No se produjeron concentraciones significantes de monóxido de carbono en la presencia de agentes absorbedores hidratados. Se deben tomar las precauciones según las instrucciones de los fabricantes de absorbedores de CO₂.

ISOFLURANO POTENCIA NOTABLEMENTE A TODOS LOS RELAJANTES MUSCULARES CORRIENTES; NO OBSTANTE, EL EFECTO HA SIDO PROFUNDAMENTE EVIDENTE CON LOS RELAJANTES NO DESPOLARIZANTES.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS U OPERAR MÁQUINAS:

Tras la anestesia con ISOFLURANO, el paciente no debe conducir u operar máquinas durante 24 horas. El paciente sólo debe ser mandado a casa con acompañante y no debe consumir cualquier bebida alcohólica, en este período.

HIPERTERMIA MALIGNA:

Así como otros agentes inhalatorios, la anestesia con isoflurano puede causar estado hipermetabólico de la musculatura esquelética en individuos susceptibles, conduciendo a una demanda de oxígeno elevada y a una síndrome clínica conocida como hipertermia maligna. Esta síndrome incluye características no específicas, tales como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias e inestabilidad de la presión sanguínea (también debe ser observado que muchos de esos señales inespecíficos pueden aparecer durante una anestesia ligera, hipoxemia aguda, etc.). Aumento en el metabolismo global puede ser reflejado en la temperatura elevada (la cual puede subir rápida y prematuramente, o entonces tardíamente, pero habitualmente no es el primero señal de aumento del metabolismo) y aumento de CO₂ expirado, demostrado por aumento del uso de los absorbedores de CO₂, (aumento de la temperatura del canister [aerosol], o por la capnografía. La PaO₂ y el pH pueden disminuir y la hiperkalemia y la déficit de bases pueden ocurrir. El tratamiento consiste en la interrupción de los agentes causadores (ej.: isoflurano), administración de dantroleno sódico intravenoso y la aplicación de medidas de apoyo. Estas medidas incluyen esfuerzos en el sentido de reestablecer la temperatura corporal normal, soporte circulatorio y respiratorio según lo indicado y control de los desórdenes ácido-básico e hidroelectrolítico. La insuficiencia renal puede aparecer más tarde, y el flujo urinario debe ser mantenido si fuera posible.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas encontradas en la administración de Isoflurano son, en general, extensiones dosis-dependiente de efectos farmacofisiológicos incluyendo depresión respiratoria, hipotensión y arritmias.

Escalofríos, náuseas, vómitos e íleo adinámico han sido observados en el período post-operatorio.

Así como todos los anestésicos generales, elevaciones transitorias en el conteo de los glóbulos blancos han sido observados, incluso en la ausencia de estrés quirúrgico.

Los estudios demuestran que el isoflurano puede producir daño hepático: de aumento moderado y transitorio de las enzimas hepáticas a, aunque raramente, necrosis hepática fatal.

Posología y modo de administración:

INSTRUCCIONES DE USO:

Se debe verificar la concentración de isoflurano que se libera a través del vaporizador, a través del uso de:

- 1- Vaporizadores calibrados específicamente por la solución de ISOFLURANO (isoflurano).
- 2- Vaporizadores que liberan vapor saturado, el cual es diluido. Se puede calcular la concentración liberada de tales vaporizadores usando la siguiente fórmula:

% isoflurano

= $100 \frac{PV}{FV}$

$F_t (P_a - P_v)$

donde: P_a = presión de la atmósfera

P_v = presión de vapor del isoflurano

F_v = flujo de gas a través del vaporizador (mL / min)

F_t = flujo de gas total (mL / min)

El ISOFLURANO no contiene estabilizadores.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

ANESTESIA GENERAL: Los valores de la CAM (Concentración Alveolar Mínima) de isoflurano disminuye con la edad, cayendo de un promedio del 1,28% en O₂ en adultos con cerca de 20 años de edad, al 1,15% en adultos con cerca de 40 años, y al 1,05% en el grupo de pacientes en el rango de 60 años. La CAM de isoflurano en O₂ es del 1,6% para neonatos; 1,87% para los niños entre 1 y 6 meses de vida; y el 1,80% para aquellos entre 6 y 12 meses de vida.

PREMEDICACIÓN: La premedicación debe ser seleccionada de acuerdo con la necesidad individual de cada paciente, teniéndose en cuenta que se estimula ligeramente la producción de secreciones y el débito cardíaco tiende a aumentarse.

El uso de agentes anticolinérgicos dependerá de la evaluación mediante criterios por parte del médico.

INDUCCIÓN: La inducción con ISOFLURANO, en oxígeno o en combinación con una mezcla de oxígeno – óxido nitroso podrá provocar tos, disnea o laringoespasmo.

Estas dificultades pueden ser evitadas por el uso de una dosis (a criterio médico) hipnótica de un barbitúrico de acción corta antes de la mezcla de isoflurano.

Se recomienda que se comience la inducción con isoflurano con una concentración del 0,5%. Las concentraciones inspiradas de isoflurano, de la orden del 1,5 al 3,0%, producen habitualmente anestesia quirúrgica entre 7 a 10 minutos.

MANTENIMIENTO: Los niveles quirúrgicos de anestesia pueden ser sustentados con concentraciones de la orden del 1,0 al 2,5% de ISOFLURANO, con el uso concomitante de óxido nitroso. Una concentración adicional del 0,5 al 1,0% puede ser necesaria cuando se administra ISOFLURANO usándose el oxígeno sólo. En el caso de que sea necesaria una relajación muscular, dosis suplementarias de agentes relajantes musculares pueden ser utilizadas. El nivel de la presión arterial durante el mantenimiento es función inversa de la concentración de isoflurano, en la ausencia de otras complicaciones.

Un decremento excesivo de la presión arterial puede ser debido a la profundidad de la anestesia, de modo que en tales casos, se aconseja una anestesia de menor intensidad.

SEDACIÓN: Se puede realizar la sedación con 0,1 al 1% de isoflurano en mixtura de aire/O₂. La dosis debe ser estipulada de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

PACIENTES AÑOSOS:

Tal como ocurre con otros agentes, las concentraciones más bajas de isoflurano son normalmente requeridas para mantener anestesia quirúrgica en los pacientes añosos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El isoflurano potencia el efecto de los relajantes musculares, principalmente los no despolarizantes. En este caso, se recomienda administrar de un tercio a la mitad de la dosis habitual de estas sustancias. La desaparición del efecto mioneural tarda más con isoflurano que con otros anestésicos convencionales. La neostigmina revierte los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, pero no presenta cualquier efecto sobre las propiedades relajantes del isoflurano. Todos los relajantes musculares son compatibles con el uso de isoflurano.

Se reduce la CAM (Concentración alveolar mínima), en adultos, a través de la administración concomitante de N₂O.

No se aconseja la asociación de isoflurano con beta-simpatomiméticos (isoprenalina) y alfa y beta-simpatomiméticos (adrenalina o noradrenalina) debido al riesgo de arritmia ventricular por aumento de frecuencia cardíaca.

Se debe tener precaución en el uso de isoflurano con betabloqueadores debido al riesgo de intensificación de los efectos inotrópicos negativos.

Se debe tener precaución en el uso de isoflurano con isoniazida debido al riesgo de potenciación del efecto hepatotóxico. Se puede suspender el tratamiento con isoniazida una semana antes de la cirugía y no debe recomenzarse hasta después de 15 días.

Se debe tener cuidado en el uso de isoflurano con simpatomiméticos indirectos como anfetaminas y sus derivados, psicoestimulantes, inhibidores del apetito y sus derivados debido al riesgo de episodio de hipersensibilidad intraoperatoria.

Los analgésicos a partir de morfina potencian la acción depresora del isoflurano sobre la respiración.

Los pacientes usando antagonistas de calcio pueden presentar hipotensión bajo acción del isoflurano.

INTERFERENCIA EN EXÁMENES DE LABORATORIO:

Han sido observados aumentos transitorios en la retención de bromosulfaleína, en la concentración sérica de la glucosa y creatinina, así como un decremento discreto y transitorio en la concentración sérica del colesterol y de la fosfatasa alcalina y disminución en el nitrógeno ureico sanguíneo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Ha sido aventada la hipótesis del isoflurano que posea efecto fetotóxico, probado en experimentos con ratos, cuando se administra en dosis 6 veces mayor que las que se administran en seres humanos. Los estudios con ratos no demostraron efectos sobre la fertilidad, embarazo, trabajo de parto o viabilidad de la prole. No se demostró efecto teratogénico. Los experimentos semejantes con conejos también no demostraron tal efecto. Sin embargo, no se conoce la relevancia de tales estudios con humanos, puesto que no hay hasta el momento, estudios adecuados y bien controlados en relación con las mujeres embarazadas, así como también en relación con las madres en la fase de amamantamiento. Por lo tanto, la utilización de ISOFLURANO, en estos casos, solamente debe ser realizada si hubiera sustancial beneficio que justifique el riesgo potencial al feto o al lactante.

USO EN CESÁREA:

Isoflurano en concentraciones de hasta el 0,75%, demostró ser seguro y eficaz en el mantenimiento de la anestesia en pacientes sometidas a partos cesáreos. Ningún efecto adverso fue detectado en la madre o en el neonato como resultado de la administración de isoflurano, en los estudios realizados hasta el momento.

USO EN PEDIATRÍA:

Su uso en anestesia obstétrica o en niños menores de 2 años debe suceder sólo si hubiera sustancial beneficio que justificase el riesgo potencial al feto o al lactante y bajo monitoreo cuidadoso.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes deben ser advertidos de que el desempeño en actividades que requieren atención constante, tales como conducir vehículos motorizados u operar maquinaria pesada, puede ser perjudicado por algún tiempo tras la anestesia general. El paciente sólo debe ser enviado para casa con acompañante y no debe consumir cualquier tipo de bebida alcohólica, en ese período.

Sobredosis:

En caso de sobredosis o aparición de síntomas característicos de sobredosis, se debe interrumpir la administración del anestésico e instituir ventilación asistida o controlada con oxígeno puro y soporte hemodinámico adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N01AB06

Grupo Farmacoterapéutico: Sistema nervioso, Anestésicos, Anestésicos generales, Anestésicos locales, Hidrocarburos halogenados

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

Isoflurano es un agente anestésico líquido, no inflamable, para uso en anestesia general inhalatoria, por medio de vaporización. Consiste de un líquido estable, claro e incoloro, sin aditivos ni conservantes químicos. Tiene olor levemente pungente, similar al del éter.

Isoflurano es químicamente identificado como difluorometil 1-cloro-2, 2,2-trifluoroetil éter, tiene un peso molecular de 184.5 y presenta las siguientes propiedades físico-químicas.

Punto de ebullición a 760 mmHg.....48.5 °C

Índice de refracción ND20.....1.2990 – 1.3005

Gravedad específica a 25°/25° C..... 1.496

Temperatura (°C) Presión de vapor (en mm Hg**)

18 218

20	238
22	261
24	285
25	295
26	311
30	367
35	450

**Ecuación para cálculo de la presión de vapor

$$\log_{10} P_{\text{vap}} = \frac{A + B}{T}$$

Donde:

A= 8.056

B= -1664.58

T= °C + 273.16 (Kelvin)

Coeficiente de partición a 37 °C:

Agua: gas.....0.61

Sangre: gas.....1.43

Aceite: gas... 90.8

Pureza determinada por cromatografía gaseosa > 99.9%

La CAM (Concentración Alveolar Mínima) del isoflurano en el hombre es la siguiente:

Edad	100 % O ₂	70 % N ₂ O
0 – 1 mes	1.60 %	
1 – 6 meses	1.87 %	
6 – 12 meses	1.80 %	
26 ± 4 años	1.28 %	0.56 %
44 ± 7 años	1.15 %	0.50 %
64 ± 5 años	1.05 %	0.37 %

El isoflurano no se descompone en cal sodada y no tiene efecto corrosivo sobre el aluminio, estaño, latón, hierro o cobre.

La inducción y la recuperación de la anestesia con isoflurano son rápidas. Aunque su leve olor pungente pueda limitar su capacidad de inducción, aparentemente no hay un estímulo excesivo de salivación o secreciones traqueobronquiales. Los reflejos laríngeos y faríngeos son prontamente deprimidos. El nivel de anestesia puede ser alterado rápidamente con el isoflurano. La frecuencia cardíaca permanece estable. La respiración espontánea se torna deprimida con la profundización de la acción anestésica, debiendo ser cuidadosamente monitoreada y con apoyo, cuando sea necesario. Durante la inducción de la anestesia, se observa la disminución de la presión arterial, la cual retorna a valores prácticamente normales con la estimulación quirúrgica. La presión arterial tiende a disminuir durante el mantenimiento en relación directa con la profundidad del nivel de la anestesia, pero la frecuencia cardíaca permanece estable. Con respiración controlada y PaCO₂ normal el débito cardíaco tiende a ser mantenido, a pesar de la profundidad del nivel de anestesia, primariamente a través de un aumento de la frecuencia cardíaca, que compensa una reducción en el volumen sistólico. Con respiración espontánea, la hipercapnia resultante puede aumentar la frecuencia cardíaca y el débito cardíaco en niveles superiores a aquellos observados con el paciente despierto. El flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado

durante una ligera anestesia con isoflurano, pero tiende a aumentar con la profundidad de la acción anestésica.

Aumentos de la presión del líquido cefalorraquídeo, pueden ser evitados o revertidos por la hiperventilación del paciente antes y durante la anestesia:

Alteraciones electroencefalográficas y convulsiones son extremadamente raras con el isoflurano, que generalmente produce un trazado EEG similar al observado con otros anestésicos volátiles. El isoflurano parece sensibilizar el miocardio a los efectos de la adrenalina en proporciones bien menores que el enflurano. Datos limitados indican que la infusión subcutánea de 0.25 mg de epinefrina (50 mL de una solución a 1:200.000) no induce arritmias ventriculares en pacientes anestesiados con isoflurano. El relajamiento muscular puede ser adecuado para algunos procedimientos intrabdominales en niveles normales de anestesia; entretanto, caso haya necesidad de un mayor relajamiento, pueden ser utilizadas dosis menores de miorelajantes intravenosos. El isoflurano puede ser utilizado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general. No existen datos disponibles para establecer la seguridad del uso de isoflurano durante el embarazo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El isoflurano sufre una mínima biotransformación en los seres humanos. En el período post-operatorio, solamente el 0.17% de isoflurano captado puede ser recuperado como metabolito urinario. Valores de pico de fluoruro inorgánico usualmente varían menos que 5 $\mu\text{mol/L}$ y ocurren cerca de 4 horas después de la anestesia, retomando a los niveles normales dentro de las 24 horas. Ninguna evidencia de disfunción renal fue reportada después de la administración de isoflurano.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2023.