República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2910-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002614-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002614-18-1 del Registro de la Administración Nacional d Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER HEALTHCARE CORPORATION representada en l Argentina por la firma DROGUERIA APONOR S.A., solicita la corrección del error material que se habri deslizado en la disposición DI-2018-6271-APN-ANMAT#MS, correspondiente a la especialidad medicina denominada ISOFLURANO USP / ISOFLURANO, forma farmacéutica: LÍQUIDO PARA INHALACIÓN certificado N° 44.828.

Que los errores detectados recaen en el nombre comercial y en los prospectos e información para e paciente autorizados.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.-Rectifícase el error material detectado en el primer párrafo del Considerando y en e Artículo 1° de la Disposición DI-2018-6271-APN-ANMAT#MS, donde dice: "ISOFLURANO USP", debe decir: "ISOFLURANO" y autorízase el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2018-49194293-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2°. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.828 siempre que e mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Po Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntament con el prospecto. Cumplido, archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-002614-18-1

mb

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.21 11:05:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.21 11:05:18 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Uso exclusivo profesional en el ámbito institucional

Baxter

ISOFLURANO

ISOFLURANO USP

Líquido para inhalación

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Isoflurano 100%

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico inhalatorio

INDICACIONES

Isoflurano es un anestésico halogenado volátil para la anestesia general por inhalación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El Isoflurano es un anestésico para inhalación que pertenece al grupo de los anestésicos halogenados y que permite una inducción y una recuperación rápidas de la anestesia.

El Isoflurano tiene un olor a éter ligeramente irritante, lo cual puede limitar la velocidad de la inducción.

Los reflejos faríngeos y laríngeos disminuyen rápidamente, lo cual facilita la intubación traqueal.

Propiedades Farmacocinéticas

El metabolismo de Isoflurano es mínimo en relación con el de otros anestésicos halogenados tales como enflurano y halotano. En promedio, se recupera el 95% de Isoflurano en el aire espirado y se metaboliza el 0.25 del Isoflurano administrado en el organismo. El principal metabolito es el ácido trifluoroacético. El promedio del nivel sérico de fluoruro inorgánico en pacientes que reciben la anestesia con Isoflurano se ubica entre 3 y 4 µmol/l.

En pacientes anestesiados con Isoflurano, la concentración máxima sérica media de fluoruros inorgánicos es generalmente inferior a 5 µmol/litro y se observa aproximadamente cuatro horas después de la anestesia, regresando a niveles normales en 24 horas.

Esto no debe alterar la función renal en sujetos normales.

Dosis y administración

A fin de poder controlar exactamente la concentración de Isoflurano, deben emplearse vaporizadores que hayan sido calibrados especialmente para el Isoflurano.

Concentraciones alveolares mínimas (CAM) de Isoflurano en el ser humano:

Edad (años)	O_2 al 100%	$O_2 + N_2O$ (60%)
Recién nacidos	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

Edad (años)	O_2 al 100%	$O_2 + N_2O$ (70%)
26 ± 4	1.28	0.56
44 ± 7	1.15	0.50
64 ± 5	1.05	0.37

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. BRUNO ZORZOLI
PRESIDENTE

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

IF-2018-49194293-APN-DERM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

Inducción de la anestesia

Para la inducción de la anestesia, se recomienda una concentración inicial de Isoflurano de 0.5%. Generalmente, concentraciones de 1.3 a 3.0% inducen la anestesia quirúrgica en un plazo de 7 a 10 minutos.

Se recomienda utilizar una dosis hipnótica de un barbitúrico de acción corta u otro producto como propofol, etomidato o midazolam, a fin de evitar la tos o los laringospasmos que pueden aparecer si se realiza la inducción con Isoflurano solo o combinado con oxígeno o una mezcla de oxígeno y óxido nitroso.

Mantenimiento de la anestesia

Durante la intervención quirúrgica, es posible mantener la anestesia con una concentración de 1.0 a 2.5%, administrando simultáneamente N_2O y O_2.

Si Isoflurano se administra con oxígeno puro, es necesaria utilizar una concentración más alta, de 1.5 a 3.5%.

Recuperación

La concentración de Isoflurano debe reducirse a 0.5% al final de la intervención quirúrgica o a 0% durante la sutura de la herida, a fin de permitir una rápida recuperación del paciente.

Si se ha suspendido toda administración de agentes anestésicos, las vías respiratorias deben ventilarse varias veces con oxígeno al 100% hasta que el paciente despierte por completo.

Si el gas utilizado como vector es una mezcla de 50% de O_2 y 50% de N_2O, la concentración alveolar mínima de Isoflurano es de aproximadamente 0.65% por volumen.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los anestésicos halogenados.
- Predisposición genética conocida o sospechada a la hipertermia maligna.
- Pacientes con antecedentes de hipertermia maligna o en quienes han ocurrido disfunción hepática, ictericia, fiebre inexplicable, leucocitosis o eosinofilia después de la administración anterior de un anestésico halogenado.
- Intervención obstétrica.
- Inhibidores de la MAO no selectivos.

Advertencias y precauciones

Isoflurano solo debe ser administrado por un anestesista autorizado. Dado que la profundidad de la anestesia puede cambiar fácil y rápidamente con Isoflurano, sólo deben usarse vaporizadores que hayan sido calibrados especialmente para dicho producto. La magnitud de la reducción de la presión arterial y de la depresión respiratoria puede ser una indicación del grado de anestesia. La respiración espontánea debe vigilarse cuidadosamente y debe asistirse en caso de ser necesario.

Al igual que otros anestésicos inhalados, Isoflurano puede reaccionar con absorbentes de bióxido de carbono (CO_2) deshidratados y producir monóxido de carbono, lo que puede conducir a una elevación de los niveles de carboxihemoglobina en algunos pacientes. Los informes de casos sugieren que la cal con hidróxido de bario y la cal sodada se deshidratan cuando se aplican altos flujos de gases frescos a la caja de absorbente de CO_2 durante varias horas o días. Si un médico sospecha que el absorbente de CO_2 pudo haberse deshidratado, éste debe cambiarse antes de la administración de Isoflurano.

Con los anestésicos halogenados se han señalado casos de trastornos de la función hepática, ictericia y necrosis hepática fatal. Dichas reacciones parecen traducir un estado de hipersensibilidad a los anestésicos. La presencia de cirrosis, hepatitis viral u otra enfermedad hepática preexistente puede justificar la selección de otro producto que no sea un anestésico halogenado.

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. BRUNO ZORZOLI
PRESIDENTE

Farm. ANDREA [illegible]
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA

El Isoflurano es un profundo depresor del aparato respiratorio cuyo efecto es acentuado por la administración previa de narcóticos o el uso concomitante de otros depresores respiratorios. La respiración debe vigilarse estrechamente y debe recurrirse a la ventilación asistida o controlada en caso de ser necesario.

El metabolismo del Isoflurano es relativamente limitado en el organismo humano. En el periodo postoperatorio, sólo se recupera el 0.17% del Isoflurano administrado en forma de metabolitos urinarios. Generalmente los valores séricos máximos de fluoruro inorgánico son inferiores a 5µmol/litro en promedio, y aparecen aproximadamente cuatro horas después de la anestesia, regresando a niveles normales en un plazo de 24 horas. No se han señalado signos de lesión renal después de la administración de Isoflurano.

No existe suficiente experiencia en materia de anestesia repetida para poder hacer recomendaciones definitivas al respecto. Al igual que con todos los anestésicos halogenados, la anestesia repetida con Isoflurano en un periodo corto debe abordarse con precaución. Los pacientes con miastenia grave son extremadamente sensibles a los medicamentos que producen depresión respiratoria. Algunos anestésicos generales potencian estos efectos. El Isoflurano debe emplearse con precaución en este tipo de pacientes.

Se recomienda controlar la ventilación en los pacientes de neurocirugía: en efecto, si bien la circulación cerebral no cambia durante la anestesia leve, tiende a aumentar en caso de anestesia más profunda. El aumento de la presión intracraneana puede prevenirse o abolirse mediante la hiperventilación del sujeto antes o durante la anestesia.

Isoflurano no debe administrarse a pacientes que pueden desarrollar broncoconstricción, debido al riesgo de broncospasmos. En caso de operaciones neuroquirúrgicas, la respiración debe revisarse cuidadosamente. Al igual que otros anestésicos halogenados, Isoflurano produce un aumento de la circulación cerebral que se acompaña de un aumento pasajero de la presión del líquido cefalorraquídeo. En la mayoría de los casos, este aumento de la presión puede prevenirse mediante hiperventilación.

El Isoflurano puede producir vasodilatación coronaria a nivel arteriolar en algunos modelos animales seleccionados; es probable que el medicamento también sea un dilatador coronario en el ser humano. En un modelo animal, se ha demostrado que el Isoflurano, como otros dilatadores arteriolares coronarios, desvía la sangre del miocardio dependiente de una circulación colateral hacia áreas con perfusión normal (fenómeno de "robo coronario"). Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no han establecido que la propiedad de dilatación arteriolar coronaria del Isoflurano se asocie con robo coronario o isquemia miocárdica en pacientes con una cardiopatía coronaria.

Dado que Isoflurano ejerce una acción irritante sobre las membranas mucosas, el producto es difícil de utilizar si la inhalación se aplica mediante una máscara. Durante la inducción de la anestesia en niños, es posible que aumente el flujo de saliva y la secreción traqueobronquial, y puede ser la causa de laringospasmos.

En el caso de pacientes sometidas a un aborto voluntario, se ha encontrado una mayor pérdida de sangre. Se han observado aumentos pasajeros de la retención de bromosulftaleína, de la glucosa sanguínea y de la creatinina sérica, con una disminución de los niveles séricos de urea, colesterol y fosfatasa alcalina.

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. BRUNO ZORZOLI
PRESIDENTE

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

En los individuos sensibles, la anestesia con Isoflurano puede inducir un estado hipermetabólico en los músculos esqueléticos, que conduce a un alto consumo de oxígeno y a un síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La administración simultánea de Isoflurano y los siguientes productos exige una estricta supervisión del estado clínico y biológico del paciente.

Combinación Contraindicada:

Inhibidores de la MAO no selectivos: riesgo de crisis durante la operación. El tratamiento debe suspenderse 15 días antes de la intervención quirúrgica.

Combinaciones Objeto de Advertencias:

Simpaticomiméticos beta (isoprenalina) y simpaticomiméticos alfa y beta (epinefrina o adrenalina; norepinefrina o noradrenalina): riesgo de arritmia ventricular seria a raíz de un aumento de la frecuencia cardiaca.

Combinaciones Que Requieren Precauciones De Uso:

- Bloqueadores beta: riesgo de bloqueo del mecanismo de compensación cardiovascular, con una intensificación consecuente de los efectos inotrópico negativos. La acción de los bloqueadores beta puede suprimirse durante la operación mediante el uso de agentes simpaticomiméticos beta. En general, no es necesario suspender el tratamiento con bloqueadores beta y debe evitarse una reducción abrupta de la dosis.
- Isoniazida: riesgo de potenciación del efecto hepatotóxico, con un aumento de la formación de metabolitos tóxicos de la Isoniazida. El tratamiento con Isoniazida debe suspenderse una semana antes de la operación y no debe reanudarse hasta 15 días después de la misma.
- Epinefrina utilizada por su acción hemostática local, mediante inyecciones subcutáneas o gingivales: riesgo de arritmia ventricular seria como consecuencia de un aumento de la frecuencia cardiaca, aunque la sensibilidad del miocardio a la epinefrina es menor con el Isoflurano que con otros anestésicos halogenados. Por lo tanto, en adulto, la dosis debe limitarse a, por ejemplo, 0.1 mg de epinefrina en 10 minutos o 0.3 mg en una hora.
- Simpaticomiméticos indirectos (anfetaminas y sus derivados; psicoestimulantes, supresores del apetito, efedrina y sus derivados): riesgo de un episodio intraoperatorio de hipersensibilidad. En el caso de una cirugía planeada, es preferible interrumpir el tratamiento unos cuantos días antes de la intervención.
- En la mayoría de los casos en los cuales es indispensable algún tratamiento farmacológico, no hay motivo para suspenderlo antes de la anestesia general. Basta informar al anestesista sobre dicho tratamiento.
- Miorrelajantes: riesgo de intensificación de la acción de los relajantes despolarizantes y, aún más, de los relajantes no despolarizantes. Por lo tanto, se recomienda administrar aproximadamente entre un tercio y la mitad de la dosis normal de estas substancias. La desaparición del efecto mioneural tarda más en presentarse con el Isoflurano que con otros anestésicos convencionales. Si bien la neostigmina tiene un efecto sobre los relajantes no despolarizantes, no tiene ninguno sobre la acción relajante del Isoflurano en sí.
- Analgésicos derivados de la morfina: estos productos potencian la acción depresora del Isoflurano sobre al aparato respiratorio.

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. ALFREDO ZORZOLI
PRESIDENTE

Dra. María Alejandra Ferro
Directora Técnica
Mat. 3807
Droguería Aponor SA.

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

- Antagonistas del calcio: el Isoflurano puede conducir a hipotensión pronunciada en pacientes tratados con antagonistas del calcio, en particular derivados de la dihidropiridina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen suficientes datos sobre el uso de esta substancia durante el embarazo humano como para poder juzgar si es potencialmente nocivo.
El isoflurano debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto (Véase la sección de Datos de Seguridad Preclínica).
Con respecto a los efectos observados en las pruebas realizadas en animales, tampoco existen datos adecuados para juzgar si es potencialmente nocivo. Dado que no se ha establecido que Isoflurano es innocuo en mujeres embarazadas, debe evitarse el uso de este medicamento durante el embarazo.
No existe suficiente información para recomendar su utilización durante el embarazo o en obstetricia, aparte de la cesárea. La lactancia debe suspenderse hasta 12 horas después de la concusión de la anestesia.
Se ha observado un aumento de la pérdida de sangre en pacientes sometidas a raspado uterino.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICOS

En estudios publicados sobre macacos Rhesus fetales, isoflurano expuesto en el útero durante 5 horas, o el propofol por vía parenteral expuestos durante 5 horas, dio como resultado una mayor apoptosis neuronal y oligodendrocítica en el desarrollo del cerebro de la progenie. Un estudio publicado sobre primates mostró que la ketamina administrada por vía intravenosa durante 24 horas aumentó la apoptosis neuronal. Con respecto a la comparación del desarrollo cerebral entre especies, este período de tiempo corresponde al tercer trimestre de gestación en el ser humano durante los primeros meses de vida, pero puede extenderse hasta aproximadamente 3 años de edad en humanos. La significación clínica de estos hallazgos no clínicos no está clara; sin embargo, estudios en animales juveniles sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con déficits cognitivos a largo plazo (ver Embarazo y Lactancia).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR UN VEHÍCULO Y OPERAR MAQUINARIA

Después de la anestesia con Isoflurano, el paciente no debe conducir un vehículo ni operar una máquina durante 24 horas. El paciente sólo puede regresar a su casa acompañado y no debe consumir nada de alcohol.

POSIBLES REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO

- Hipertermia Maligna: Al igual que con otros agentes de este tipo, se ha demostrado que la anestesia con Isoflurano desencadena un estado hipermetabólico del músculo esquelético que da pie a una elevada demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna (HM). El síndrome incluye características no específicas como hipercapnia, rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y en una temperatura elevada. El tratamiento incluye la discontinuación de los agentes desencadenantes., la administración de dantroleno sódico intravenosos y la aplicación de la terapia de apoyo.
- Hipotensión arterial: depende de la dosis.
- Aumento de la frecuencia cardiaca: este efecto se intensifica en caso de hipercapnia. Pueden ocurrir graves trastornos del ritmo ventricular.
- Depresión respiratoria: se observan broncospasmos en raras ocasiones.
- Se han observado trastornos de la función hepática, ictericia y lesiones hepáticas.
- Temblores, náuseas y vómitos al despertar de la anestesia.

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. BRUNO ZORZOLI
PRESIDENTE

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

IF-2018-49194293-APN-DERM#ANMAT
Página 5 de 6

A.N.M.A.
FOLIO 93
MESA DE ENTRADAS

- Isoflurano puede ejercer una acción irritante sobre las membranas mucosas durante la inducción de la anestesia, la cual puede acompañarse de tos, depresión respiratoria y tendencia a laringospasmos (raro).
- Posible aumento del número de leucocitos, incluso en ausencia de estrés quirúrgico.
- Erupciones cutáneas

SOBREDOSIS
En caso de sobredosis, es necesario suspender la administración del agente anestésico, verificar que las vías respiratorias estén abiertas y, según las circunstancias, continuar la respiración asistida o controlada con oxígeno puro, y tomar las medidas de apoyo necesarias para preservar una hemodinámica adecuada.

PRESENTACIÓN
Envase de 100 ml.

CARACTERISTICAS FARMACÉUTICAS
Incompatibilidades: Ninguna conocida.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Almacenar entre 15 y 30°C.
Almacenar el fresco en posición vertical.
Para evitar derrames, colocar firmemente la tapa del frasco, pero sin apretar demasiado.
Isoflurano se ha de mantener en su envase original hasta el momento de usar.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Baxter

Fabricado por **Baxter Healthcare of Puerto Rico**
Guayama, Puerto Rico 00784 USA.
Representante y distribuidor en la Argentina:
Droguería Aponor S.A.
Olive 836 (S2013BMD) Rosario – Pcia. Santa Fe – Argentina
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 44.828
Dirección Técnica: Farm. Andrea Inés Ramos.
Baxter es una marca de Baxter International Inc.

Fecha última revisión: .../ .../ ...

DROGUERIA APONOR S.A.
Lic. BRUNO ZORZOLI
PRESIDENTE

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

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-49194293-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Octubre de 2018

Referencia: 2614-18-1 PROSPECTO ISOFLURANO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.03 10:32:45 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.03 10:32:45 -03'00'