



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-10639-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000001-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000001-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ISOFORINE® y nombre/s genérico/s ISOFLURANO , con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 03/11/2023 16:15:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 03/11/2023 16:15:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/05/2023 10:36:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/05/2023 10:36:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 16/05/2023 10:36:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/05/2023 10:36:55 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.12.01 15:42:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

ISOFORINE ®

ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)

Solución Inhalatoria 240 mL

VENTA BAJO RECETA

USO ADULTO Y PEDIATRICO

Contenido: 1 frasco con 240 mL.

Composición: cada mL contiene Isoflurano 1 mL.

Informaciones al profesional de la salud, indicaciones, contraindicaciones y precauciones, ver prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

USO INHALATORIO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862. (C1426DPB). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Te. (5411) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovía Itapira- Lindóia, Km 14 – Itapira SP

Industria Brasileira.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

ISOFORINE®
ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)
Solución Inhalatoria - 100 mL y 240 mL

Industria brasilera

VENTA BAJO RECETA

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

VÍA INHALATORIA USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que se renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a Usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

COMPOSICIÓN: Cada mL de solución para inhalación contiene:
Isoflurano.....1 mL*

1. ¿CUAL ES LA INFORMACION MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

Isoforine® es un medicamento anestésico líquido, no inflamable, para uso en anestesia general Inhalatoria.

Isoforine® (isoflurano) está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

Ese agente anestésico se puede usar en la sedación de pacientes ventilados en unidad de terapia intensiva por hasta 48 horas.

Como otros anestésicos generales potentes, isoflurano solamente se debe administrar en centros apropiados y equipados para la realización de anestesia general.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

Como este medicamento se destina a uso exclusivamente hospitalario, solamente debe ser administrado por profesionales que estén familiarizados con la farmacología del agente y debidamente cualificados por entrenamiento y experiencia en el control y

monitorización de pacientes anestesiados. Este profesional es quien definirá la dosis y el tiempo de exposición a la droga.

2. ¿QUE ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

Isoforine® es un medicamento anestésico líquido, no inflamable, para uso en anestesia general Inhalatoria, por medio de un equipo que lo transforma en vapor. Consiste de un líquido estable, claro e incoloro, sin aditivos o conservantes químicos.

Isoforine® (isoflurano) está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

3. ¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR ISOFORINE Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No use Isoforine®:

- Si es alérgico al isoflurano o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- Si es alérgico a otros agentes halogenados, especialmente si ha padecido disfunción hepática (alteración del hígado con aumento de la bilirrubina y las transaminasas), ictericia (coloración amarillenta de la piel y ojos), fiebre inexplicada, leucocitosis (aumento de glóbulos blancos en la sangre) o eosinofilia (aumento de un tipo de glóbulos blancos, los eosinófilos), después de la administración de anestésicos halogenados.
- Si tiene susceptibilidad genética a la hipertermia maligna conocida o sospechada (la hipertermia maligna es una rápida elevación de la temperatura del cuerpo y contracciones musculares agudas).
- Si va a someterse a procedimientos dentales fuera del hospital o centro asistencial de día.

Tenga especial cuidado con Isoforine®

Informe a su médico:

Si tiene riesgo de aumento de la presión intracraneal.

Si es sensible a la hipertermia maligna, ya que se podría desencadenar un aumento del metabolismo del músculo esquelético, produciendo necesidad elevada de oxígeno, hipercapnia (CO₂ en la sangre), pulso rápido (taquicardia), alteración de la respiración, coloración azulada de la piel, alteración del ritmo del corazón (arritmias) y/o presión sanguínea inestable.

Si presenta enfermedad hepática previa y le han administrado en los 3 meses anteriores un anestésico halogenado ya que al igual que ocurre con otros anestésicos halogenados, la hipoxia asociada (menor suministro de oxígeno al cuerpo o tejido) y la exposición repetida al isoflurano aumentan el riesgo de hepatotoxicidad (toxicidad en el hígado).

Si padece insuficiencia coronaria grave.

Si padece miastenia gravis (debilidad fluctuante de los músculos voluntarios del cuerpo).

Tenga especial cuidado ya que:

- Todos los pacientes anestesiados con isoflurano deben ser monitorizados estrechamente incluyendo electrocardiograma (ECG) y presión arterial.
- Isoforine® puede producir una ligera disminución de la función intelectual de entre 2 a 4 días después de la anestesia. Como en el caso de los demás anestésicos, los cambios de humor y síntomas pueden persistir hasta 6 días después de la administración.
- Si es usted un paciente de edad avanzada, la concentración de Isoforine® necesaria para mantener la anestesia será menor.
- Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (mortal, en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administre isoflurano si es usted un paciente con riesgo de prolongación del intervalo QT.
- Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo isoflurano, a los pacientes con trastornos mitocondriales.
- Isoflurano relaja el músculo del útero, por lo que se recomienda el uso de la mínima concentración posible en caso de operaciones ginecológicas.
- En raras ocasiones se han producido arritmias cardíacas (ritmo irregular de los latidos del corazón) por aumento en los niveles de potasio sérico y muerte en niños durante el postoperatorio, principalmente en pacientes con enfermedades que afectan al sistema nervioso y los músculos (como la distrofia muscular de Duchenne) y en muchos casos con la administración conjunta de otros fármacos que actúan a este nivel (succinilcolina).
- La exposición repetida a este tipo de anestésicos, especialmente si el intervalo es menor de 3 meses, puede aumentar el riesgo de sufrir daño en el hígado.
- En el caso de que padezca una enfermedad hepática preexistente, su médico puede seleccionar otro anestésico no halogenado.
- Se han referido casos de calor extremo, humo o fuego espontáneo en la máquina de anestesia con fármacos de esta clase junto con el uso de absorbentes de CO₂ desecado.
- Si tiene hipovolemia (volumen de sangre bajo), hipotensión (baja tensión arterial) o está usted debilitado, se recomienda usar una concentración baja de isoflurano.
- Si padece una enfermedad neuromuscular, como la miastenia gravis (enfermedad que se caracteriza por debilidad muscular), puede producir un incremento de la fatiga neuromuscular.
- Si puede sufrir broncoconstricción (estrechamiento de las vías aéreas), se pueden producir broncoespasmos.
- Si ha tomado medicamentos narcóticos u otros medicamentos que puedan provocar depresión respiratoria, su médico supervisará su respiración y le proporcionará asistencia si lo considera necesario.
- Si ha tomado cualquiera de todos los relajantes musculares utilizados habitualmente ya que potencian notablemente el efecto de Isoforine®.

Niños menores de dos años:

Isoflurano puede utilizarse en neonatos y niños menores de 2 años de edad con un margen de eficacia y seguridad aceptable y es compatible con todos los medicamentos utilizados en la práctica anestésica habitual.

Uso de Isoforine® con otros medicamentos

- Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:
- Antidepresivos IMAOs no selectivos. El tratamiento con estos medicamentos debe suspenderse 2 semanas antes de la operación.
- Beta-simpaticomiméticos (como la isoprenalina para tratar el asma) y alfa y beta simpaticomiméticos (como la epinefrina y la norepinefrina, medicamentos que actúan sobre la tensión arterial y el corazón): debido al riesgo potencial de arritmias ventriculares isoflurano se debe usar con precaución junto con estos medicamentos.
- Beta-bloqueantes (medicamentos utilizados en los trastornos del ritmo del corazón, en la hipertensión y después de un ataque al corazón).
- Succinilcolina (utilizado como relajante muscular durante la anestesia): su uso en combinación con isoflurano puede provocar arritmias cardíacas graves durante el posoperatorio.
- Isoniazida (para tratar la tuberculosis): El tratamiento con isoniazida debe suspenderse una semana antes de la operación y no debe reiniciarse hasta 15 días después de la misma, ya que el uso concomitante de isoflurano e isoniazida puede incrementar el riesgo de que aumente la toxicidad en el hígado.
- Anfetaminas y sus derivados, psicoestimulantes, supresores del apetito, efedrina y sus derivados (para tratar la hipotensión, en sinusitis y rinitis y otros trastornos), es preferible interrumpir el tratamiento con estos medicamentos unos días antes de la operación porque hay riesgo de hipertensión.
- Inductores del CYP2E1 (isoniazida, alcohol) que pueden aumentar los niveles de fluoruro en sangre.
- Todos los relajantes musculares utilizados habitualmente, ya que potencian notablemente el efecto de Isoforine®.
- Analgésicos opiáceos (derivados del opio para aliviar el dolor), benzodiazepinas y otros agentes sedantes (utilizados para tratar la ansiedad): estos medicamentos potencian la acción depresora del isoflurano sobre la respiración, por lo que se deben administrar con precaución cuando se administran conjuntamente.
- Antihipertensivos antagonistas del calcio, ya que hay riesgo de hipotensión, derivados de la dihidropiridina.
- Clonidina.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Uso en el embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Isoflurano solo debe usarse durante el embarazo cuando el beneficio supere el riesgo potencial.

Isoflurano relaja el músculo uterino, por lo que en operaciones ginecológicas debe usarse la concentración más baja posible.

Uso en cesáreas

Isoflurano ha demostrado ser seguro y eficaz en el mantenimiento de la anestesia en la cesárea en concentraciones hasta 0,75%.

Lactancia

Se desconoce si isoflurano pasa a la leche materna, por lo que se debe tener precaución si se administra isoflurano a mujeres lactantes. Consulte a su médico si está dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas después de haber recibido Isoforine®, ya que este medicamento puede afectar a su capacidad de reacción. Su médico le indicará cuanto tiempo debe esperar antes de volver a conducir o manejar máquinas.

La realización de actividades que requieran agilidad mental como conducir o manejar maquinaria pesada, puede estar disminuida durante 1 día tras la anestesia con isoflurano.

Antes de retomar su actividad diaria normal, incluyendo la conducción o el uso de maquinaria, debe tener en cuenta que los cambios de humor y la disminución de la alerta mental pueden durar hasta 6 días tras la anestesia.

4. ¿COMO DEBO USAR ISOFORINE®?

Modo de uso

Como este medicamento se destina a ***uso exclusivamente hospitalario***, solamente debe ser administrado por profesionales que estén familiarizados con la farmacología del agente y debidamente cualificados por entrenamiento y experiencia en el control y monitorización de pacientes anestesiados. Este profesional es quien definirá la dosis y el tiempo de exposición a la droga.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

En el caso de sobredosis de ISOFORINE® o aparición de síntomas característicos de sobredosis, **consulte a su médico o al centro de intoxicaciones.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse

con los Centros de Toxicología:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777**
- **Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655**

¿Qué debo hacer cuando me olvide de usar este medicamento?

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

En el caso de dudas, busque orientación del de su médico.

5. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER ISOFORINE®?

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

Las reacciones adversas encontradas en la administración de isoflurano son, en general, dependientes de la dosis administrada.

Se ha observado la aparición de los siguientes efectos adversos con una frecuencia desconocida:

- Alteraciones respiratorias como un estrechamiento de los pulmones y vías respiratorias (que causan dificultad en la respiración), una ventilación insuficiente o laringoespasmos (cierre de la laringe), depresión respiratoria.
- Aumento de los niveles de azúcar o niveles de potasio en sangre. Se han notificado casos raros de ritmos cardíacos anormales (arritmias) y muertes asociadas con el uso de anestésicos inhalados en los niños poco después de la cirugía.
- Carboxihemoglobinemia (exceso de hemoglobina unida a monóxido de carbono en sangre), con el uso de medicamentos inhalatorios fluorados como desflurano, enflurano e isoflurano.
- Convulsiones, agitación y delirio. - Ligeros cambios en el estado de ánimo. Los síntomas pueden durar hasta 6 días después de la administración de isoflurano.
- Disminución de la función intelectual. Los síntomas pueden persistir durante 2 – 4 días después de la anestesia.
- Trastornos cardíacos como arritmias, bradicardia y taquicardia (ritmo lento o ritmo rápido del corazón), paro cardíaco o alteración del electrocardiograma.
- Disminución de la tensión arterial.
- Hemorragia en pacientes que se han sometido a un raspado de la mucosa del útero (legrado).
- Alteraciones respiratorias como broncoespasmo (estrechamiento de las vías aéreas), una

ventilación insuficiente o laringoespasmo (cierre de la laringe).

- Obstrucción intestinal, vómitos y náuseas.
- Daño de las células que forman el hígado que puede producir la muerte del tejido que forma el hígado.
- Alteración de los valores sanguíneos con aumento del recuento de glóbulos blancos, de creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubina, fluor; y disminución de la urea, colesterol y de la fosfatasa alcalina en la sangre.
- Hipertermia maligna (enfermedad caracterizada por un aumento del calcio intramuscular lo que produce contractura muscular sostenida, temperatura corporal aumentada, taquicardia, cambios cutáneos, renales, acidosis metabólica, aumento de potasio en la sangre, etc.).
- Frío.
- Electroencefalograma anormal.
- Riesgo potencial de sangrado uterino, por los efectos relajantes en el útero de isoflurano, así como de otros agentes inhalatorios.
- Mioglobinuria (expulsión de mioglobina a través de la orina).
- Rabdomiolisis (rotura anormal de los músculos).

En raras ocasiones se han detectado reacciones de hipersensibilidad que incluyen hinchazón de la cara, dermatitis de contacto, erupción cutánea, dificultad para respirar (disnea), sibilancias (sonido del aire al pasar por una vía respiratoria congestionada), malestar torácico o reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), especialmente cuando se ha estado expuesto durante mucho tiempo al isoflurano, por ejemplo por razones de trabajo.

Población pediátrica:

En raras ocasiones se ha observado un aumento de potasio en sangre que puede producir durante el periodo postoperatorio, arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos. Durante la inducción de la anestesia se puede producir más saliva y aumentar la secreción de tráquea y bronquios, lo que puede provocar laringoespasmos.

Otras poblaciones especiales:

Enfermedades neuromusculares: en raras ocasiones se ha observado un aumento de potasio en sangre que puede producir durante el periodo postoperatorio, arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos.

Los pacientes con enfermedades neuromusculares, especialmente aquellos con distrofia muscular de Duchenne son los más vulnerables.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada las dosis requeridas de isoflurano para mantener la anestesia son menores.

Informe a su médico la aparición de reacciones adversas por el uso de este medicamento. Informe también a la empresa a través de su servicio de Farmacovigilancia.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la **Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234**

6. ¿COMO DEBO CONSERVAR ISOFORINE®?

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

Isoforine® se debe almacenar en su embalaje original y conservarse a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

Isoforine® no contiene conservantes.

El plazo de validez es de 24 meses contados a partir de la fecha de fabricación impresa en el envase.

Número de lote y fechas de validez: vea el envase.

No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

Características físicas/organolépticas del producto:

Isoforine® se presenta como un líquido volátil, límpido, incoloro y con leve olor.

PRESENTACIONES

Solución Inhalatoria en envases conteniendo 1 frasco de 100 mL y 240 mL de isoflurano.

USO RESTRINGIDO A HOSPITALES

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE E LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. Xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia
Itapira-Lindoia, Km 14, San Pablo, Brasil.



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

ISOFORINE® (ISOFLURANO)
ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)
Solución Inhalatoria - 100 mL y 240 mL

Industria brasileira

VENTA BAJO RECETA

VÍA INHALATORIA **USO ADULTO Y PEDIÁTRICO**

COMPOSICIÓN: Cada mL de solución para inhalación contiene:
Isoflurano.....1 mL*

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésicos generales volátiles y gaseosos. Clasificación ATC N01AB06: Anestésicos. Hidrocarburos halogenados.

INDICACIONES

Isoforine® (isoflurano) está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El isoflurano es un anestésico de tipo inhalatorio, que pertenece al grupo de anestésico halogenado. La inducción y la recuperación de la anestesia se llevan a cabo muy rápidamente con isoflurano.

El isoflurano tiene un olor a éter levemente irritante, lo cual puede limitar la velocidad de la inducción, si bien no parece estimular una excesiva secreción traqueobronquial o salivar. Los reflejos faríngeos y laríngeos disminuyen rápidamente facilitando así la intubación traqueal. El nivel de anestesia puede cambiar en un momento con isoflurano. El ritmo cardíaco permanece estable. La respiración espontánea se deprime según el nivel de anestesia, por lo que LA RESPIRACIÓN DEBE SER MONITORIZADA ESTRECHAMENTE Y COADYUVADA CUANDO SEA NECESARIO.

Durante la inducción hay un descenso de la presión sanguínea, pero vuelve a la normalidad con la estimulación quirúrgica.

Un aumento progresivo en la profundidad de la anestesia origina una disminución en la presión sanguínea, pero el ritmo cardíaco permanece estable. Con una respiración controlada y PaCO₂ normal, a pesar de aumentar la profundidad de la anestesia, el gasto cardíaco tiende a mantenerse fundamentalmente a través de una elevación del ritmo cardíaco que compensa la reducción del volumen sistólico. La hipercapnia que acompaña a la respiración espontánea posteriormente puede

aumentar el ritmo cardiaco y el gasto cardiaco por encima de los niveles en la vigilia.

El flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado durante una anestesia ligera con isoflurano, pero tiende a aumentar en niveles más profundos de anestesia. El incremento de presión del líquido cerebroespinal puede prevenirse o invertirse hiperventilando al paciente antes o durante la anestesia. Los cambios en el electroencefalograma y las convulsiones son muy raras con isoflurano. Generalmente, el electroencefalograma que se obtiene con isoflurano es similar al que se observa con otros anestésicos inhalatorios.

La relajación muscular normalmente es adecuada para algunas operaciones intraabdominales con niveles normales de anestesia, pero relajaciones mayores requieren pequeñas dosis de un relajante muscular intravenoso. Todos los relajantes musculares usados habitualmente son potenciados por isoflurano, teniendo un efecto más profundo con agentes no despolarizantes. La neostigmina invierte los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes pero no tiene efecto sobre las propiedades relajantes de isoflurano.

Propiedades farmacocinéticas

El metabolismo de isoflurano en el organismo es relativamente pequeño en comparación con otros anestésicos halogenados. En el período postoperatorio sólo el 0,17% del isoflurano captado puede ser recuperado como metabolitos urinarios.

El metabolito principal es el ácido trifluoroacético. Los valores máximos de fluoruro inorgánico sérico generalmente promedian menos de 5 $\mu\text{mol/litro}$ y tiene lugar alrededor de cuatro horas después de la anestesia, volviendo a los niveles normales en 24 horas. No se han observado signos de lesión renal después de la administración de isoflurano.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Isoforine® (isoflurano) debe ser administrado con vaporizadores especialmente calibrados para que la concentración de anestésico liberado pueda ser calculada con exactitud.

Inducción de la anestesia

Si se utiliza isoflurano para inducir la anestesia, se recomienda una concentración inicial del 0,5%. Las concentraciones de 1,3-3,0 % generalmente logran la anestesia quirúrgica en 7 a 10 minutos.

Se recomienda el uso de una dosis hipnótica de un barbitúrico de acción rápida u otro producto como propofol, etomidato o midazolam para evitar tos o laringospasmos, que pueden surgir si se realiza la inducción con Isoforine® (isoflurano) sólo o en combinación con oxígeno o con una mezcla de oxígeno-óxido nitroso.

Mantenimiento de la anestesia

Se puede mantener la anestesia durante la cirugía utilizando una concentración del 1,0 al 2,5 %, con la administración simultánea de óxido nitroso y oxígeno.

Hace falta una concentración mayor, del 1,5 al 3,5 %, de Isoforine® (isoflurano) si se administra con oxígeno puro.

Los valores de concentración alveolar mínima (C.A.M.) para Isoforine® (isoflurano), disminuyen con la edad, descendiendo desde 1,28% en oxígeno a los veinte años, a 1,15 % a los cuarenta, hasta

1,05 % a los sesenta años.

ADULTOS		
Edad	Valor medio de CAM en 100% de Oxígeno	70% NO
26 ± 4 años	1,28%	0,56%
44 ± 7 años	1,15%	0,50%
65 ± 5 años	1,05%	0,37%

POBLACIÓN PEDIÁTRICA	
Edad	Valor medio de CAM en 100% de Oxígeno
Neonatos prematuros con menos de 32 semanas de edad gestacional	1,28%
Neonatos prematuros de entre 32-37 semanas de edad gestacional	1,41%
0-1 mes	1,60%
1-6 meses	1,87%
6-12 meses	1,80%
1-5 años	1,60%

Recuperación

Se deberá reducir la concentración de Isoforine® (isoflurano) al 0,5% al final de la operación, o al 0% durante el cierre de la herida para permitir la recuperación inmediata.

Si se ha suspendido toda administración de agentes anestésicos, las vías aéreas del paciente deberán ser ventiladas varias veces con 100% de oxígeno hasta que se despierte completamente.

Si el gas vector es una mezcla de 50%/O₂ y 50%/NO₂, el volumen de la concentración alveolar mínima del isoflurano es de aproximadamente el 0,65%.

Premedicación

Los medicamentos utilizados para la premedicación deben ser seleccionados de forma individualizada teniendo en cuenta el efecto depresor respiratorio de isoflurano. El uso de fármacos anticolinérgicos es una cuestión de elección, pero puede ser aconsejable para la inducción de la inhalación en pediatría.

Inducción de la anestesia en niños.

El isoflurano no se recomienda para su uso como agente de inducción por inhalación en los lactantes y los niños debido a la aparición de tos, apnea, desaturación, aumento de las secreciones y laringoespasma.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Isoflurano o a otros anestésicos halogenados especialmente en pacientes que han sufrido trastornos hepáticos, ictericia o fiebre inexplicada, leucocitosis o eosinofilia después de una administración previa de anestésico halogenado.

- Susceptibilidad genética a la hipertermia maligna conocida o sospechada.
- Todos los pacientes (adultos y niños) que vayan a ser sometidos a procedimientos dentales fuera de un hospital o centro asistencial de día.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Como con otros anestésicos halogenados, Isoforine® (isoflurano) aumenta el flujo sanguíneo cerebral, acompañado por un aumento temporal en la presión de líquido cefalorraquídeo. Se recomienda que se controle la ventilación en los pacientes de neurocirugía: el flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado en el transcurso de la anestesia liviana, pero tiende a subir en el transcurso de una anestesia más profunda. Se puede evitar o anular el aumento de la presión intracraneal mediante la hiperventilación del sujeto antes o durante la anestesia.

Debido a que los niveles de anestesia se pueden alterar fácil y rápidamente, sólo deben usarse vaporizadores que produzcan concentraciones y velocidades de flujo predecibles. Cuanto más profunda sea la anestesia, más aumenta la hipotensión y la depresión respiratoria.

Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con Torsade de Pointes (mortal, en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administra isoflurano a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que toman fármacos que pueden prolongar el intervalo QT).

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo isoflurano, a los pacientes con trastornos mitocondriales.

Isoflurano, al igual que otros medicamentos inhalatorios, relaja el músculo uterino, lo que supone un riesgo de sangrado uterino. Cuando se utilice isoflurano durante la anestesia obstétrica se debe tener en cuenta la valoración clínica. Para operaciones obstétricas debería usarse la menor concentración posible de isoflurano.

Isoforine® (isoflurano) al igual que los otros anestésicos halogenados, puede interaccionar con los absorbentes de dióxido de carbono (CO₂) desecados, formando monóxido de carbono. Para minimizar este riesgo en los circuitos cerrados de anestesia y con ello la posibilidad de que se produzcan niveles elevados de carboxihemoglobina, deberá asegurarse la utilización de absorbentes efectivos (húmedos).

Se han referido casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de la anestesia general con fármacos de esta clase junto con el uso de absorbentes de CO₂ desecados, específicamente aquellos que contienen hidróxido potásico. Cuando un médico sospeche que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, debe reemplazarlo antes de la administración de isoflurano. El indicador del color de la mayoría de los absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la ausencia de cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben reemplazarse de forma rutinaria independientemente del estado del indicador del color.

General

Isoforine® (isoflurano) deberá ser utilizado sólo por los anestesiólogos.

Debido a que la profundidad de la anestesia puede cambiar fácil y rápidamente con Isoforine® (isoflurano), sólo se podrán utilizar vaporizadores que hayan sido especialmente calibrados para este producto. El alcance de la reducción de la tensión arterial y de la depresión respiratoria puede ser una indicación de la profundidad de la anestesia.

Se debería controlar cuidadosamente la respiración espontánea y, en el caso de que fuera necesario,

ayudarla.

Se ha notificado en muy raras ocasiones casos de daño hepático en un rango que va desde aumento leve transitorio de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática mortal. Se ha referido que la exposición previa a los anestésicos hidrocarbonados halogenados, especialmente si el intervalo es menor de 3 meses, puede aumentar el potencial para el daño hepático.

La presencia de cirrosis, la hepatitis viral u otra enfermedad hepática preexistente puede ser motivo de elegir un anestésico que no sea anestésico halogenado.

Isoflurano debe emplearse con precaución en pacientes con las siguientes patologías:

- Enfermedad hepática previa: Al igual que ocurre con otros anestésicos halogenados la hipoxia asociada y la exposición repetida a isoflurano aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. Se han descrito disfunciones hepáticas, ictericia, necrosis hepática con desenlace mortal después de la anestesia con anestésicos halogenados.
- Elevada presión intracraneal. Isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada. En estos casos puede ser necesaria la hiperventilación.
- Insuficiencia coronaria grave.
- Miastenia gravis: Los pacientes con miastenia gravis son extremadamente sensibles a medicamentos que producen depresión respiratoria. Estos efectos son potenciados con algunos anestésicos generales. Se deberá utilizar el isoflurano con cautela en estos pacientes.

El isoflurano es un depresor respiratorio profundo que se administra por vía inhalatoria y cuyo efecto es acentuado por premedicación narcótica o el uso concurrente de otros depresores respiratorios. Se deberá controlar cuidadosamente la respiración y utilizar ventilación asistida o controlada si fuera necesario.

No hay suficiente experiencia en anestésias repetidas para hacer una recomendación definida con respecto a ello. Como con todos los anestésicos halogenados, se deberá abordar con cautela la anestesia repetida dentro de un período corto.

El uso de isoflurano en pacientes con hipovolemia, hipotensión y debilitados no ha sido ampliamente investigado. Se recomienda usar isoflurano en una concentración baja en estos pacientes.

No se deberá administrar Isoforine® (isoflurano) a pacientes que pueden desarrollar broncoconstricción ya que pueden ocurrir broncoespasmos. En el caso de operaciones neuroquirúrgicas, se deberá controlar la respiración apropiadamente.

El isoflurano puede producir vasodilatación coronaria al nivel arteriolar en modelos animales seleccionados; es probable que el fármaco también sea un dilatador coronario en los humanos. Se ha demostrado que el isoflurano, como algunos otros dilatadores arteriulares coronarios, desvía la sangre del miocardio dependiente colateral a áreas penetradas normalmente en un modelo animal ("robo coronario").

Los estudios clínicos hasta la fecha que evalúan la isquemia miocárdica, el infarto y la muerte como parámetros de resultado no han establecido que la propiedad de dilatación arteriolar coronaria del isoflurano esté asociada con el robo coronario o la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. El mantenimiento de la hemodinámica normal para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria es primordial cuando se emplean fármacos anestésicos.

Se han comunicado casos de arritmias cardíacas en asociación con el uso de Isoflurano. Todos los pacientes anestesiados con Isoflurano deben ser monitorizados estrechamente incluyendo ECG y

presión arterial.

A la luz del hecho que Isoforine® (isoflurano) actúa de manera irritante en la mucosa, es difícil utilizar el producto inhalatorio por medio de una máscara. Durante la inducción de anestesia, pueden aumentar el flujo de saliva y la secreción traqueobronquial y causar laringospasmos principalmente en los niños.

En el caso de pacientes que han sido sometidas a aborto provocado, se ha hallado un aumento en la pérdida de sangre. Se ha observado un aumento temporal en la retención de bromosulfaleína, glucosa sanguínea y creatinina sérica con una reducción en el nivel de urea sérica, el nivel de colesterol sérico y el nivel de fosfatasa alcalina.

El isoflurano, como otros anestésicos generales, puede producir una ligera disminución de la función intelectual de entre 2 y 4 días después de la anestesia. Como en el caso de los demás anestésicos, los cambios de humor y síntomas pueden persistir hasta 6 días después de la administración.

Todos los relajantes musculares comúnmente utilizados son potenciados notablemente por el isoflurano, siendo el efecto más profundo con los agentes no despolarizantes.

En pacientes con enfermedades neuromusculares, como la miastenia gravis, se puede observar un incremento de la fatiga neuromuscular. Isoflurano debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Isoflurano puede producir depresión respiratoria que puede verse aumentada por la premedicación con narcóticos u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración y si es necesario, proporcionar asistencia.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, la anestesia con isoflurano puede provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético ocasionando una gran demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido por hipertermia maligna. El síndrome tiene características inespecíficas tales como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presión sanguínea inestable (es necesario tener en cuenta que varios de estos signos inespecíficos pueden aparecer con anestesia ligera, hipoxia aguda, etc.).

Puede disminuir el pH y la Presión arterial de oxígeno y puede aparecer hiperpotasemia y un déficit de bases. Se han notificado casos de muerte con isoflurano por hipertermia maligna. El tratamiento incluye la suspensión del producto causante (ej. isoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación de una terapia de soporte.

Esta terapia incluye esfuerzos enérgicos para reducir a la normalidad la temperatura corporal, soporte respiratorio y circulatorio y tratamiento de los desequilibrios del balance hidroelectrolítico (Para obtener información adicional sobre cómo tratar al paciente, consulte la información de prescripción de dantroleno sódico intravenoso).

Posteriormente puede aparecer insuficiencia renal y debe mantenerse si fuera posible, el flujo urinario.

Se han dado casos de hipertermia maligna en la experiencia post-comercialización. Algunos de estos casos han sido mortales.

Durante la inducción de la anestesia, pueden aumentar el flujo de saliva y la secreción traqueo bronquial, los cuales pueden ser causa de laringoespasma, particularmente en niños.

Hiperpotasemia perioperatoria

El uso de anestésicos inhalados se ha asociado raramente con aumentos en los niveles de potasio sérico que han dado lugar a arritmias cardíacas, algunas mortales, en pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. Los pacientes con enfermedades musculares obvias o latentes, especialmente la distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de suxametonio ha sido asociado con la mayoría, aunque no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentan elevaciones significativas en los niveles de creatinina quinasa y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, al igual que la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de isoflurano y los siguientes productos requiere una supervisión estricta de la condición clínica y biológica del paciente.

Combinaciones que no se aconseja usar con Isoflurano:

- IMAO no selectivo: Riesgo de crisis durante la cirugía. Se deberá suspender el tratamiento 15 días antes de la cirugía.
- Beta-simpaticomiméticos (isoprenalina) y alfa- y beta-simpaticomiméticos (epinefrina o adrenalina; norepinefrina o noradrenalina): Riesgo potencial de arritmia ventricular como resultado de un aumento en el ritmo cardíaco.

Combinaciones cuyo uso requiere precauciones:

- Betabloqueantes: Riesgo de bloqueo del mecanismo de compensación cardiovascular, como resultado de lo cual se intensifican los efectos inotrópicos negativos. Se puede suprimir la acción de los beta-bloqueantes durante la operación mediante el uso de agentes beta-simpaticomiméticos. En general, ninguna medicación con beta-bloqueantes necesita ser discontinuada y debería evitarse una abrupta reducción de la dosis.
- La administración simultánea de succinilcolina y anestésicos inhalables se ha asociado con casos raros de aumento de potasio sérico que resultaron en arritmias cardíacas y muerte durante el periodo postoperatorio en pacientes pediátricos.
- Isoniacida: el tratamiento con isoniazida debe suspenderse una semana antes de la operación y no debe reiniciarse hasta 15 días después de la misma, ya que el uso concomitante de isoflurano e isoniazida puede aumentar el riesgo de potenciación de la hepatotoxicidad.
- Epinefrina (adrenalina) utilizada por su acción hemostática local, por inyección subcutánea o gingival: Riesgo de arritmias ventriculares graves como consecuencia de un aumento del ritmo cardíaco, aunque la sensibilidad del miocardio a la epinefrina es más baja con el uso de isoflurano que con otros anestésicos halogenados. Las dosis de epinefrina superiores a 5 microgramos/kg, cuando se administran por vía submucosa, pueden producir múltiples arritmias ventriculares.
- Simpaticomiméticos indirectos (anfetaminas y sus derivados; psicoestimulantes, supresores de apetito, efedrina y sus derivados): Riesgo de hipertensión perioperatoria. En el caso de una cirugía programada, es preferible interrumpir el tratamiento algunos días antes de la

cirugía.

- Inductores del CYP2E1: los medicamentos y compuestos que aumentan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450 tales como isoniazida y alcohol, pueden aumentar el metabolismo de isoflurano y resultar en aumentos significativos de las concentraciones de fluoruro en plasma.
- En la mayoría de los casos en el cual es indispensable el tratamiento con un medicamento, no hay motivo para suspenderlo antes de la anestesia general. Es suficiente informarle al anestesista.
- Relajantes musculares: Riesgo de intensificar la acción de los relajantes despolarizadores y, en particular de relajantes no despolarizadores. Por lo tanto, se recomienda que se administre aproximadamente un tercio a la mitad de la dosis normal de estas sustancias. La desaparición del efecto mioneural tarda más con isoflurano que con otros anestésicos convencionales. La neostigmina revierte el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes en presencia de isoflurano, pero no revierte la relajación neuromuscular directa del isoflurano.

La C.A.M. (concentración alveolar mínima) se reduce con la administración conjunta de N₂O en adultos. Pueden utilizarse reducciones de la dosis a la mitad o a un tercio.

Todos los relajantes musculares usados habitualmente son compatibles con Isoforine® (isoflurano).

La CAM del isoflurano disminuye cuando se administra en un 67-70% de óxido nitroso en oxígeno en pacientes premedicados; en pacientes que reciben a la vez fármacos sedantes o narcóticos y en pacientes que sufren hipotermia. También se ha descrito que la clonidina disminuye la CAM del isoflurano.

- Analgésicos opiáceos, benzodiacepinas y otros agentes sedantes: estos medicamentos potencian la acción depresora del isoflurano sobre la respiración. Se deben administrar con precaución cuando se hace concomitantemente con isoflurano.
- Antagonistas del calcio: riesgo de una marcada hipotensión, particularmente con derivados de la dihidropiridina. El uso de antagonistas del calcio concomitantemente con anestésicos inhalados produce un riesgo en el efecto aditivo inotrópico negativo.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de isoflurano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. En estudios realizados con ratones se ha observado un efecto fetotóxico probablemente relacionado con el anestésico, cuando se dan dosis 6 veces superiores a las humanas por lo que isoflurano sólo debería usarse durante el embarazo cuando el beneficio supere el riesgo potencial.

Isoflurano relaja el músculo uterino, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe tener en cuenta la evaluación clínica cuando se utilice isoflurano durante anestesia obstétrica, por lo que para operaciones obstétricas debería usarse la mínima concentración posible de isoflurano

Uso en cesáreas: Se ha demostrado que el isoflurano, en concentraciones de hasta el 0,75%, es seguro para el mantenimiento de la anestesia por cesárea.

Lactancia: Se desconoce si isoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo que se deben tomar precauciones cuando isoflurano se administra a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos del isoflurano sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad.

Uso en poblaciones especiales

Población pediátrica

Niños menores de 2 años

Isoflurano se puede utilizar en neonatos y niños menores de 2 años con un margen aceptable de eficacia y seguridad y es compatible con todos los medicamentos utilizados comúnmente en la práctica anestésica. Se debe tener precaución cuando se utiliza isoflurano en niños pequeños debido a la limitada experiencia con este tipo de pacientes.

Ancianos

Como con otros agentes se requieren concentraciones menores de Isoforine® (isoflurano) para mantener la anestesia quirúrgica en estos pacientes.

Efectos en la capacidad de conducir u operar máquinas: Isoflurano puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. El paciente no deberá conducir ni utilizar máquinas en, al menos, las 24 horas posteriores a la anestesia. Los cambios en el comportamiento y la función intelectual pueden persistir hasta 6 días después de la administración. Esto debe tenerse en cuenta cuando los pacientes reanuden las actividades diarias normales, incluyendo conducir u operar maquinaria pesada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas encontradas en la administración de isoflurano son, en general, extensiones dosis dependientes de los efectos farmacofisiológicos e incluyen depresión respiratoria, hipotensión y arritmias.

Existen reacciones adversas potencialmente graves que incluyen hipertermia maligna, hiperpotasemia, elevación de la creatin-kinasa sérica, mioglobinuria, reacciones anafilácticas y reacciones adversas hepáticas. Se han notificado escalofríos, náuseas, vómitos, íleo, agitación y delirio en el período postoperatorio.

Se ha observado paro cardíaco con los fármacos anestésicos generales inhalatorios incluyendo isoflurano.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y la experiencia post- comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles, por lo que es "Desconocida".

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes		
Clasificación órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Carboxihemoglobinemia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida Desconocida	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Desconocida Desconocida	Hiperpotasemia Aumento de glucosa en sangre
Trastornos psiquiátricos	Desconocida Desconocida Desconocida	Agitación Delirio Cambios de humor ¹
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida Desconocida	Convulsiones Problemas mentales ²
Trastornos cardiacos	Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida	Arritmia Bradicardia Parada cardiaca Prolongación del intervalo QT Taquicardia Torsade de Pointes
Trastornos vasculares	Desconocida Desconocida	Hipotensión Hemorragia ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida	Broncoespasmo Disnea Sibilancias Depresión respiratoria Laringoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Desconocida Desconocida Desconocida	Íleo postoperatorio Vómitos Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Desconocida Desconocida Desconocida	Necrosis hepática Daño hepatocelular Aumento de bilirrubina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida Desconocida Desconocida	Cara hinchada Dermatitis de contacto Erupción
Trastornos renales y urinarios	Desconocida Desconocida	Aumento de creatinina en sangre Descenso de urea en sangre

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocida Desconocida Desconocida	Hipertermia maligna Molestias en el pecho Frío
Exploraciones complementarias	Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida Desconocida	Aumento de recuento de glóbulos blancos sanguíneos Aumento de enzimas hepáticas Aumento de Fluoruro Electroencefalograma anormal Descenso de colesterol en sangre Descenso de fosfatasa alcalina en sangre
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocida Desconocida	Mioglobinuria Rabdomiolisis

1 ligeros cambios en el estado de ánimo y los síntomas pueden persistir hasta 6 días. Ver Sección.

2 puede causar una ligera disminución de la función intelectual durante 2-4 días después de la anestesia.

3 en pacientes con aborto inducido.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado aumentos transitorios de la bilirrubina en sangre, glucosa en sangre y creatinina sérica con disminución en el BUN, colesterol sérico y fosfatasa alcalina. Se han observado aumentos transitorios del recuento de glóbulos blancos incluso en ausencia de estrés quirúrgico.

Se han observado paradas cardiacas, bradicardia y taquicardia con los fármacos anestésicos inhalatorios generales, incluyendo isoflurano.

Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (mortal, en casos excepcionales).

Se ha notificado broncoespasmo y laringospasmo por irritación de las vías aéreas con anestésicos volátiles durante la inhalación.

Se han observado cambios electroencefalográficos y convulsiones con isoflurano.

Se han notificado casos aislados de carboxihemoglobina aumentada con el uso de compuestos de inhalación fluorados (por ejemplo: desflurano, enflurano e isoflurano).

Isoflurano, al igual que otros agentes inhalatorios, produce efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino.

Se han notificado casos de hipersensibilidad con una frecuencia rara (incluyendo dermatitis de contacto, erupción cutánea (rash), disnea, sibilancias, malestar torácico, hinchazón de la cara o reacción anafiláctica) especialmente asociados a una exposición ocupacional de larga duración a los

agentes anestésicos inhalados, incluyendo isoflurano. Estas reacciones han sido confirmadas en pruebas clínicas (por ejemplo test de provocación con metacolina). Sin embargo, la etiología de las reacciones anafilácticas experimentadas durante la exposición a anestésicos inhalatorios no está clara debido a la exposición a múltiples fármacos de forma concomitante, de los que se conoce que muchos causan dichas reacciones.

Durante y después de la anestesia con isoflurano se producen niveles mínimos elevados de fluoruro inorgánico en suero, debido a la biodegradación del anestésico. Es poco probable que los bajos niveles de fluoruro inorgánico observados en el suero (media de 4,4 mmol / l en un estudio) puedan causar toxicidad renal, ya que éstos están muy por debajo de los umbrales descritos para la toxicidad renal.

Población pediátrica

El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio.

Durante la inducción de la anestesia, el flujo de saliva y la secreción traqueobronquial puede aumentar y puede ser la causa de laringoespasmos.

Otras poblaciones especiales

Enfermedad neuromuscular: El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los más vulnerables, parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular de Duchenne. Se recomienda una intervención pronta y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

Ancianos: Se requieren concentraciones menores de Isoforine® (isoflurano) para mantener la anestesia quirúrgica en pacientes de edad avanzada.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosificación, suspender la administración del agente anestésico, verificar que las vías aéreas estén libres y, según las circunstancias, continuar con la respiración asistida o controlada utilizando oxígeno puro.

Se ha observado hipotensión y depresión respiratoria. Se recomienda una estrecha monitorización de la presión arterial y la respiración. Puede que sean necesarias medidas de apoyo para corregir la hipotensión y depresión respiratoria como resultado de niveles demasiado profundos de anestesia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIONES

Solución inhalatoria en envases que contienen 1 frasco de 100 mL y un frasco de 240 mL.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Isoforine® (isoflurano) debe ser almacenado en su envase original y conservado a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira-Lindoia, Km 14, San Pablo, Brasil.



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO

ISOFORINE ®

ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)

Solución Inhalatoria 100 mL

VENTA BAJO RECETA

USO ADULTO Y PEDIATRICO

Contenido: 100 mL.

Composición: cada mL contiene Isoflurano 1 mL.

Informaciones al profesional de la salud, indicaciones, contraindicaciones y precauciones, ver prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

USO INHALATORIO

Certificado Nro. xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovía Itapira- Lindóia, Km 14 – Itapira SP

Industria Brasileira.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO

ISOFORINE ®

ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)

Solución Inhalatoria 240 mL

VENTA BAJO RECETA

USO ADULTO Y PEDIATRICO

Contenido: 240 mL.

Composición: cada mL contiene Isoflurano 1 mL.

Informaciones al profesional de la salud, indicaciones, contraindicaciones y precauciones, ver prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

USO INHALATORIO

Certificado Nro. xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovía Itapira- Lindóia, Km 14 – Itapira SP

Industria Brasileira.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



FERNANDES A
CUIL 27225186



LIMERES Manuel
Borlifo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

ISOFORINE ®

ISOFLURANO 100% (1 mL/mL)



FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435

Solución Inhalatoria 100 mL

VENTA BAJO RECETA

USO ADULTO Y PEDIATRICO

Contenido: 1 frasco con 100 mL.

Composición: cada mL contiene Isoflurano 1 mL.

Informaciones al profesional de la salud, indicaciones, contraindicaciones y precauciones, ver prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

USO INHALATORIO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro. xxxx

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862. (C1426DPB). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Te. (5411) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovía Itapira- Lindóia, Km 14 – Itapira SP

Industria Brasileira.

Lote:

Fecha de Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

7 de diciembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 10639

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60027

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-20-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ISOFLURANO 1 ml/ml - SOLUCION PARA INHALAR

676071



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 7 DE DICIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 10639

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60027

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS IMA SAIC

Nº de Legajo de la empresa: 6599

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ISOFORINE®

Nombre Genérico (IFA/s): ISOFLURANO

Concentración: 1 ml/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ISOFLURANO 1 ml/ml

Excipiente (s)

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (III) AMBAR CON TAPA PP

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 100 ML

ENVASES CONTENIENDO 240 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 1 FRASCO DE 100 ML

ESTUCHES CONTENIENDO 1 FRASCO DE 240 ML

Presentaciones: 2

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N01AB06

Acción terapéutica: Anestésicos Generales Volátiles y Gaseosos

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: Isoforine® (isoflurano) está indicado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	9840/16	UNIDAD I: RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	9840/16	UNIDAD I: RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	9840/16	UNIDAD I: RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000001-20-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932