



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº **0365**

BUENOS AIRES, 17 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021739-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SEVORANE / SEVOFLURANO forma farmacéutica y concentración: Solución Inhalatoria, Sevoflurano 100% autorizado por el Certificado Nº 44.369.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas.
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0365**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 45 a 77 para la Especialidad Medicinal denominada SEVORANE / SEVOFLURANO propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.369 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-021739-10-7

DISPOSICION Nº

99
A

0365

DR. OTTO A. ORSINGER
EL INTERVENTOR
A. N. M. A. 7.



03651

PROYECTO DE PROSPECTO**SEVORANE****Nº LISTA: 4456****SEVOFLURANO**

Anestésico inhalatorio - Expendio bajo receta - Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Sevoflurano 100%.

Estabilizado en agua a no menos de 0.03% y no más del 0.10% p/p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El Sevoflurano es un agente anestésico líquido, no inflamable, que se administra por vaporización.

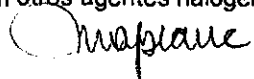
INDICACIONES

El Sevoflurano puede ser utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en niños y adultos, ya sea en pacientes quirúrgicos internados o ambulatorios.

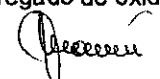
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia: En una variedad de especies animales, incluido el hombre, el Sevoflurano demostró ser un agente de acción rápida, no irritante. Su administración ha estado asociada con una suave y rápida pérdida de la conciencia durante la inducción inhalatoria y una rápida recuperación luego de la suspensión de la anestesia. La inducción se logra con un mínimo de excitación o de signos de irritación respiratoria alta, sin evidencias de secreciones excesivas dentro del árbol traqueobronquial y sin estimulación del SNC. En estudios pediátricos en los que la inducción se realizó con máscara, la incidencia de tos fue estadísticamente inferior con Sevoflurano que con Halotano. Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios potentes, el Sevoflurano deprime la función respiratoria y la tensión arterial de manera dosis-dependiente. Tanto en animales como en seres humanos, el umbral arritmogénico inducido con epinefrina del Sevoflurano fue similar al del Isoflurano y superior al del Halotano. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo, la incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de desarrollar isquemia miocárdica fue similar entre Sevoflurano e Isoflurano. El Sevoflurano no afecta la capacidad de concentración renal, aún después de una exposición anestésica prolongada de hasta aproximadamente nueve horas.

Concentración alveolar mínima: La concentración alveolar mínima (CAM) es la concentración a la cual el 50% de la población estudiada no se mueve en respuesta a un único estímulo de incisión en la piel. Para los equivalentes de CAM para Sevoflurano según los distintos grupos etarios, ver la Sección Posología - Forma de Administración. La CAM de Sevoflurano en oxígeno es de 2.05% para un adulto de 40 años de edad. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye con la edad y con el agregado de óxido nítrico.



Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Celina Marín
Apoderada - Director de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



0365

Farmacocinética

Solubilidad: La baja solubilidad del Sevoflurano en sangre sugiere un rápido aumento de las concentraciones alveolares en la inducción, y una rápida disminución después de la suspensión del agente inhalado. Esto fue confirmado en un estudio clínico, en el que se midieron las concentraciones inspiradas y de fin de espiración (F_I y F_A). El valor F_A/F_I (captación) a los 30 minutos con Sevoflurano fue de 0.85. El valor de F_A/F_{AO} (eliminación) a los 5 minutos fue de 0.15.

Distribución: No se han investigado los efectos del Sevoflurano sobre el desplazamiento de drogas del suero y proteínas tisulares. Otros anestésicos fluorados volátiles han mostrado desplazar las drogas del suero y proteínas tisulares in vitro. Se desconoce su significación clínica. Los estudios clínicos no demostraron efectos indeseables cuando se administró Sevoflurano en pacientes que recibían drogas con alto grado de unión y pequeño volumen de distribución (por ejemplo, Fenitoína).

Metabolismo: La rápida eliminación pulmonar de Sevoflurano minimiza la cantidad de anestésico disponible para ser metabolizado. En seres humanos, menos del 5% del Sevoflurano absorbido es metabolizado vía la isoforma 2E1 del citocromo P450 a hexafluoroisopropanol (HFIP), con liberación de flúor inorgánico y anhídrido carbónico (o fragmento de un carbono). Una vez formado, el HFIP es rápidamente conjugado con ácido glucurónico y eliminado como metabolito urinario. No se han identificado otras vías metabólicas del Sevoflurano. Es el único anestésico fluorado volátil que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

Ión fluoruro: Las concentraciones de ión fluoruro están determinadas por la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrada y la composición de la mezcla de gases anestésicos. La desfluoración del Sevoflurano no es inducible por los barbitúricos. Aproximadamente el 7% de los adultos evaluados en el Programa Clínico de Abbott para medir las concentraciones de flúor inorgánico registraron concentraciones mayores a 50 micromoles; no se observó ningún efecto renal clínicamente significativo en ninguno de estos individuos.

TOXICOLOGÍA

Compuesto A: Se ha informado que las concentraciones de Compuesto A aumentan a medida que aumenta la temperatura del absorbedor, se incrementan las concentraciones de Sevoflurano y desciende la velocidad del flujo de gases frescos. Se ha informado que la concentración de Compuesto A aumenta significativamente con la deshidratación prolongada de Baralyme®. En situaciones clínicas la concentración más alta del Compuesto A en el circuito anestésico con cal sodada como absorbedor de CO_2 , fue de 15 ppm en niños y de 32 ppm en adultos. Sin embargo, se han observado concentraciones de 61 ppm en pacientes conectados a sistemas con Baralyme® como absorbedor de CO_2 . Se desconoce el nivel al que el Compuesto A se vuelve tóxico para los seres humanos. Aunque la exposición al Sevoflurano en sistemas de bajo flujo es limitada, no hubo evidencia de disfunción renal atribuible al Compuesto A.

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.



0365

Compuesto B: En situaciones clínicas, la concentración de Compuesto B detectado en el circuito anestésico no excedió 1.5 ppm.

Carcinogénesis: No se han llevado a cabo estudios carcinogénicos. No se observaron efectos mutagénicos en el test de Ames ni se indujeron aberraciones cromosómicas en cultivos de células de mamíferos.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA

Eficacia: Se han realizado numerosos estudios clínicos con Sevoflurano como agente anestésico en pacientes pediátricos y adultos. Los resultados demostraron que el Sevoflurano produce una inducción suave y rápida, así como una rápida salida de la anestesia. Comparado con las drogas de referencia, el Sevoflurano estuvo asociado con tiempos más cortos hasta la inducción y hasta episodios de recuperación tales como despertar, respuesta a órdenes y orientación.

Anestesia en adultos

✓ **Inducción con máscara:** En estudios en adultos en los que se efectuó inducción con máscara, el Sevoflurano demostró proporcionar una inducción suave y rápida de la anestesia.

✓ **Mantenimiento:** El Sevoflurano demostró ser un agente eficaz para el mantenimiento de la anestesia.

El Sevoflurano demostró ser un agente apropiado para su utilización en neurocirugía, cesáreas, pacientes sometidos a bypass coronario y pacientes no cardíacos con riesgo de desarrollar isquemia miocárdica.

Anestesia pediátrica: El Sevoflurano demostró ser un agente eficaz para la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

✓ **Inducción con máscara:** En estudios pediátricos en los que se indujo con máscara, el tiempo de inducción fue estadísticamente más corto y la incidencia de tos fue significativamente más baja con Sevoflurano que con Halotano.

Seguridad: Los estudios clínicos llevados a cabo en una amplia variedad de poblaciones de pacientes (niños, adultos, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesos, pacientes sometidos a cirugía cardíaca de bypass, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a cirugías repetidas, pacientes sometidos a cirugías de ≥ 6 horas de duración), los resultados de las evaluaciones de parámetros de laboratorio (por ejemplo, TGP, TGO, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica, nitrógeno ureico) así como la incidencia de efectos adversos relacionados con la función hepática y renal informados por el investigador, demostraron que el Sevoflurano no ejerce efectos clínicamente significativos sobre la función hepática o renal, ni exacerba el compromiso renal o hepático preexistente. Dichos estudios también demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el Sevoflurano y los agentes de referencia, respecto de la proporción de pacientes que registraron cambios en algún parámetro de química clínica.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.



0365

El impacto sobre la función renal fue similar entre el Sevoflurano y las drogas de referencia, entre tipos de circuitos anestésicos, entre índices de flujo y entre pacientes con o sin concentraciones de flúor inorgánico $\geq$ a 50 μm . La incidencia de disfunción renal fue $<1\%$ para el Sevoflurano (0,17%) y las drogas de referencia (0,22%; Isoflurano, Halotano, Enflurano y Propofol) en estudios comparativos. Esta incidencia global es compatible con la de una población quirúrgica general. En todos los casos existió una causa alternativa o explicación razonable para la disfunción renal.

Compromiso hepático: El Sevoflurano es eficaz y bien tolerado cuando se lo utiliza como agente principal para el mantenimiento de la anestesia en pacientes con deterioro de la función hepática, clase A y B de Child-Pugh. El Sevoflurano no empeoró el compromiso hepático preexistente.

Compromiso renal: El Sevoflurano fue evaluado en pacientes con deterioro renal con creatinina sérica basal ≥ 1.5 mg/dl (130 $\mu\text{m/l}$). Según la incidencia y magnitud de las modificaciones en las concentraciones de creatinina sérica, el Sevoflurano no empeoró la función renal.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Premedicación: La premedicación será seleccionada de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente y a criterio del anestesiólogo.

Anestesia quirúrgica: Deberá conocerse la concentración de Sevoflurano que se administra con el vaporizador durante la anestesia. Esto puede cumplirse mediante la utilización de vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano.

- ✓ **Inducción:** La concentración deberá ser individualizada y titulada para alcanzar el efecto deseado de acuerdo con la edad y el estado clínico del paciente. Podrá administrarse un barbitúrico de acción corta u otro agente inductor intravenoso seguido por la inhalación de Sevoflurano. La inducción con Sevoflurano podrá alcanzarse en oxígeno o en una mezcla de oxígeno/óxido nítrico. Para la inducción de la anestesia, las concentraciones inspiradas de hasta 8% de Sevoflurano generalmente logran la anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos tanto en niños como en adultos.
- ✓ **Mantenimiento:** Los niveles quirúrgicos de anestesia podrán mantenerse con concentraciones de Sevoflurano de 0.5-3%, con o sin uso concomitante de óxido nítrico (**ver Interacciones Medicamentosas, Óxido Nítrico**).

0 - 1 mes *	3.3%	-
1 - < 6 meses	3%	-
6 meses - < 3 años	2.8%	2% @
3 - 12	2.5%	-
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	0.7%

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0365

* Recién nacidos a término. La CAM en niños prematuros no ha sido determinada
@ En pacientes de 1 - < 3 años de edad se utilizó 60% de óxido nítrico/40% de oxígeno

- ✓ **Emergencia:** Los tiempos de salida de la anestesia son generalmente cortos luego de la anestesia con Sevoflurano. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir la administración más temprana de analgésicos postoperatorios.
- ✓ **Ancianos:** La CAM (concentración alveolar mínima) disminuye con el aumento de la edad de los pacientes. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es de aproximadamente el 50% de lo requerido para uno de 20 años.

CONTRAINDICACIONES

El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con conocida sensibilidad al Sevoflurano o a otros agentes halogenados o con conocida o sospechada susceptibilidad genética a la hipertermia maligna.

ADVERTENCIAS

El Sevoflurano deberá ser administrado sólo por personas especialmente entrenadas para la administración de anestesia general. Se deberá contar con el material o equipo necesarios para mantener permeable la vía aérea, para la ventilación mecánica, la administración de oxígeno adicional y la resucitación cardiocirculatoria.

La concentración de Sevoflurano administrada a través de un vaporizador debe ser conocida con precisión. Ya que los anestésicos volátiles difieren en sus propiedades físicas, sólo deben ser usados los vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano. La administración de anestesia general debe ser individualizada basada en la respuesta del paciente.

La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan a medida que la anestesia se profundiza.

Se ha informado que la exposición previa a anestésicos halogenados hidrocarbonados, especialmente si el intervalo es menor a tres meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Se han recibido informes aislados de prolongación del intervalo QT, raras veces asociado con Torsade de pointes (en casos excepcionales, mortales). Se recomienda precaución al administrar Sevoflurano en pacientes susceptibles.

En pacientes pediátricos con Enfermedad de Pompe fueron reportados casos aislados de arritmia ventricular.

Deben tomarse precauciones en la administración de anestesia general incluyendo sevoflurano a pacientes con desórdenes mitocondriales.

Hipertermia maligna: En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes, incluyendo el Sevoflurano, pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, provocando una alta

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En estudios clínicos se informó de un caso de hipertermia maligna. Este síndrome está caracterizado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o tensión arterial inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia liviana, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia. El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración intravenosa de dantrolene sódico y la aplicación de terapéuticas de sostén (Consultar el prospecto del Dantrolene Sódico IV para información adicional sobre el manejo del paciente). Posteriormente, podrá manifestarse insuficiencia renal debiéndose controlar y mantener, en lo posible, el volumen urinario.

El empleo de agentes anestésicos inhalatorios se ha asociado con aumentos infrecuentes de los niveles séricos de potasio que provocaron arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante la etapa postoperatoria. Los pacientes con enfermedad neuromuscular latente o manifiesta, particularmente distrofia muscular de Duchenne parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de Succinilcolina ha estado asociado con la mayoría, pero no con todos, los casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas de los niveles séricos de CPK y en algunos casos cambios urinarios compatible con mioglobiuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención temprana y agresiva para tratar la hiperkalemia y las arritmias refractarias, así como evaluar posteriormente la enfermedad neuromuscular latente.

PRECAUCIONES

Generales: Durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento de la concentración de Sevoflurano produce disminución dosis-dependiente de la tensión arterial. La disminución excesiva de la tensión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y, en tales circunstancias, podrá corregirse disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano.

Como con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para prevenir la isquemia miocárdica en pacientes con coronariopatías.

La recuperación de la anestesia general deberá evaluarse cuidadosamente, antes de que el paciente abandone la unidad de cuidados post-anestésicos.

Aunque la recuperación de la conciencia luego de la administración de Sevoflurano se produce generalmente dentro de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual dentro de los dos a tres días que siguen a la anestesia, no ha sido estudiado. Como con otros anestésicos, después de la administración pueden persistir pequeños cambios en el humor por varios días. Se deberá advertir a los pacientes que el rendimiento en aquellas actividades que requieran lucidez mental, tales como conducir vehículos de motor o maquinaria peligrosa, puede estar disminuido por algún tiempo después de la anestesia general.

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

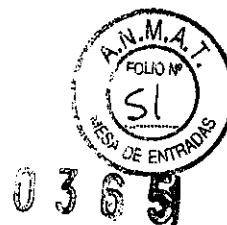
Dra. Celina Marun
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax. 54 11 5776 7217



Reemplazo de los absorbedores de CO₂ desecados: Se han informado casos aislados de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el empleo conjunto de Sevoflurano y un absorbedor de CO₂ desecado, específicamente los que contienen hidróxido de potasio. Un incremento inusualmente demorado o una disminución imprevista de la concentración inspirada de Sevoflurano respecto de los ajustes del vaporizador puede deberse a un calentamiento excesivo del canister del absorbedor de CO₂.

Podrá producirse una reacción exotérmica, una mayor degradación del Sevoflurano y creación de productos de degradación cuando el absorbedor de CO₂ se seca, tal como ocurre después de un período prolongado de flujo de gases secos a través de los canisters que contienen el absorbedor de CO₂. Se observaron degradantes del Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental que empleó absorbedores de CO₂ y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) durante períodos prolongados (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito anestésico (que empleó absorbedores que contenían hidróxido de sodio) fueron compatibles con los niveles conocidos como causantes de irritación respiratoria leve. Se desconoce la importancia clínica de los degradantes observados en este modelo experimental extremo.

Ante la sospecha de que el absorbedor de CO₂ pueda estar deshidratado, el mismo debería reemplazarse antes de la administración de Sevoflurano. El indicador cromático de la mayoría de los absorbedores de CO₂ no siempre se modifica como consecuencia de la desecación. Por lo tanto, la ausencia de un cambio significativo en el color no debe tomarse como evidencia de una hidratación adecuada. Los absorbedores de CO₂ deberán reemplazarse con regularidad, independientemente del estado del indicador cromático.

Insuficiencia renal: Debido a que se ha estudiado un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal >1.5 mg/dl), la seguridad de la administración de Sevoflurano en este grupo no ha sido aún totalmente establecida. Por lo tanto, el Sevoflurano deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía: En pacientes con riesgo de elevación de la presión intracraneana, el Sevoflurano deberá administrarse con precaución junto con maniobras reductoras de dicha presión, tales como hiperventilación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El Sevoflurano demostró ser seguro y efectivo, cuando se lo administra concomitantemente con una amplia variedad de agentes utilizados comúnmente en situaciones quirúrgicas, tales como medicamentos que actúan sobre el SNC, drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo, relajantes del **músculo esquelético**, antibióticos, incluidos aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, hemoderivados y drogas cardiovasculares, incluida la epinefrina.

- ✓ **Barbitúricos:** La administración de Sevoflurano es compatible con los barbitúricos comúnmente utilizados en la práctica quirúrgica.

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



- ✓ **Benzodiazepinas y opiáceos:** Se supone que las benzodiazepinas y los opiáceos disminuyen la CAM de Sevoflurano, de la misma forma que con otros anestésicos inhalatorios. La administración de Sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opiáceos comúnmente utilizados en la práctica quirúrgica.
- ✓ **Oxido nitroso:** La CAM de Sevoflurano, como con otros anestésicos volátiles halogenados, se ve disminuida cuando se lo administra en combinación con óxido nitroso. La CAM equivalente se ve reducida aproximadamente en un 50% en adultos y en un 25% en pacientes pediátricos (**ver Posología – forma de administración, mantenimiento**).
- ✓ **Agentes bloqueadores neuromusculares:** Como con otros agentes anestésicos inhalatorios, el Sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utiliza Sevoflurano para suplementar la anestesia con Alfentanilo-óxido nitroso (N₂O), se potencia el bloqueo neuromuscular inducido con Pancuronio, Vecuronio o Atracurio. El ajuste en la dosis de estos relajantes musculares, cuando se los administra con Sevoflurano, es similar al requerido con Isoflurano. El efecto del Sevoflurano sobre la Succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante no ha sido estudiado. La reducción en la posología de los agentes bloqueadores neuromusculares, durante la inducción de la anestesia, puede demorar el comienzo de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, o derivar en una relajación muscular inadecuada debido a que la potenciación de los agentes bloqueadores neuromusculares se observa unos pocos minutos después del comienzo de la administración de Sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes se han evaluado las interacciones con Vecuronio, Pancuronio y Atracurio. Ante la falta de indicaciones específicas: (1) no reducir la dosis de los agentes relajantes musculares no despolarizantes para la intubación endotraqueal, y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes deba ser reducida en comparación con la de la anestesia con óxido nitroso/opiáceos. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares estará dada por la respuesta al estímulo nervioso.

Embarazo y Lactancia

Embarazo categoría B: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Sevoflurano durante este período a menos que sea estrictamente necesario.

Trabajo de parto y parto: Un estudio clínico demostró la seguridad del Sevoflurano tanto para las madres como para los hijos cuando se utilizó para la anestesia durante la cesárea. La seguridad del Sevoflurano durante el trabajo de parto y el parto vaginal no ha sido demostrada.

Lactancia: Se desconoce si el Sevoflurano o sus metabolitos son excretados en la leche materna. **Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deben ser advertidas para evitar el amamantamiento durante las 48 horas posteriores a la administración de Sevoflurano y descartar la leche producida durante este período.**

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



REACCIONES ADVERSAS

Como con todos los anestésicos inhalatorios potentes, el Sevoflurano puede causar depresión cardiorrespiratoria dosis-dependiente. La mayoría de los efectos adversos son de intensidad leve o moderada y de duración transitoria. Se han registrado náuseas y vómitos en el postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, las cuales pueden deberse al anestésico inhalatorio, a otros agentes administrados durante o después de la cirugía y a la respuesta del paciente frente al procedimiento quirúrgico.

Datos de reacciones adversas derivados de estudios clínicos: Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron las siguientes:

- En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos.
- En pacientes ancianos: bradicardia, hipotensión y náuseas.
- En pacientes pediátricos: agitación, tos, vómitos y náuseas.

Todos los eventos, al menos posiblemente relacionados con Sevoflurano en estudios clínicos se detallan en la siguiente tabla, siguiendo la clasificación MedDRA por sistema orgánico, Término preferido, y frecuencia. Se utilizó la siguiente clasificación de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo informes aislados. El tipo, severidad y frecuencia de eventos adversos en pacientes con Sevoflurano fueron comparables a los de los pacientes con droga comparadora.

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes con Sevoflurano en estudios clínicos		
Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Somnolencia, mareos
Trastornos cardíacos	Muy frecuente Frecuente	Bradicardia Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente Frecuente	Hipotensión Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente Frecuente	Tos Trastorno respiratorio, laringoespasma.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente	Náuseas, vómitos Hipersecreción salival
Trastornos generales, y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Escalofríos, pirexia
Investigaciones	Frecuente	Glucemia anormal Tests anormales de la función hepática* Recuento anormal de glóbulos blancos Aumento de la concentración de Fluór**

*Fueron reportados ocasionalmente cambios transitorios en los tests de la función hepática tanto con Sevoflurano como con el agente comparador.

** Pueden ocurrir aumentos transitorios de la concentración plasmática de fluor inorgánico durante y después de la anestesia con Sevoflurano. El pico de la concentración de fluor inorgánico generalmente ocurre dentro de las dos horas de finalizada la anestesia con Sevoflurano, y vuelve a niveles preoperatorios dentro de las 48 horas. En estudios clínicos, las concentraciones elevadas de fluor no estuvieron asociadas a falla de la función renal.

Experiencia Post Marketing: Durante el uso de Sevoflurano después de su aprobación, se han informado casos espontáneos de eventos adversos. Estos reportes son espontáneos y voluntarios, de una población con un índice desconocido de exposición, por lo que no es posible estimar la verdadera incidencia de eventos adversos o establecer una relación causal con la exposición al Sevoflurano.

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0365

Resumen de los eventos adversos post comercialización	
Sistema orgánico	Evento adverso
Trastornos del sistema inmune	Reacción anafiláctica*** Reacción anafilactoide Hipersensibilidad***
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, distonía
Trastornos Cardíacos	Paro Cardíaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Broncoespasmo Disnea*** Sibilancias***
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, insuficiencia hepática, necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*** Urticaria Prurito Dermatitis de contacto*** Edema facial***
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Hipertermia maligna Malestar en el pecho***
*** Pueden estar asociados con reacciones de hipersensibilidad, particularmente en casos de exposición laboral prolongada a los agentes anestésicos inhalatorios –	
# En muy raras ocasiones se han recibido informes post-comercialización de paro cardíaco con el empleo de Sevoflurano.	

ABUSO Y DROGADEPENDENCIA

No se conocen casos.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis aparente se deberán tomar las siguientes medidas: discontinuar la administración de Sevoflurano, mantener la vía aérea permeable, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular.

Ante la eventualidad de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires–Tel: (011)4962-6666 /2247
- ✓ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011)4654-6648 / 4658-7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011)4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata - Teléfono: (0221)451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)448-0202
- ✓ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

El Sevoflurano debe ser conservado a temperatura ambiente (15-30°C). El Sevoflurano ha demostrado ser estable durante el período definido por la fecha de vencimiento que figura en el rótulo.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 50, 70, 100, 125 y 250 ml.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0365

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.369

Droga original elaborada por Central Glass Company Ltd. Ube City, Japón e importada por Abbott Laboratories Argentina S.A.-Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, **Provincia de Buenos Aires** - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica

Fecha de Revisión:.....

Dra. Maria Alejandra Blanc
Farmacéutica -- Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marún
Apoderada - Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366