



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 1218

BUENOS AIRES, 14 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020901-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SEVOFLURANO BAXTER / SEVOFLURANO Forma farmacéutica y concentración: LIQUIDO PARA INHALAR, SEVOFLURANO 100% P/P, aprobada por Certificado Nº 54.134.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

2014 - Año de Honores al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

12118

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SEVOFLURANO BAXTER / SEVOFLURANO Forma farmacéutica y concentración: LIQUIDO PARA INHALAR, SEVOFLURANO 100% P/P, aprobada por Certificado N° 54.134 y Disposición N° 6169/07, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 109.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6169/07 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 69, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

1218

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.134 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020901-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

1218

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2
G



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1218** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAXTER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SEVOFLURANO BAXTER / SEVOFLURANO
Forma farmacéutica y concentración: LIQUIDO PARA INHALAR, SEVOFLURANO 100% P/P.-

O Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6169/07.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009777-07-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6169/07.-	Prospectos de fs. 50 a 109, corresponde desglosar de fs. 50 a 69.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAXTER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

G
G



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Autorización N° 54.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
 días....., del mes de..... **14.FEB.2014..**

Expediente N° 1-0047-0000-020901-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

11278

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
 Sub Administrador Nacional
 A.N.M.A.T.

9
Ch



T278

Proyecto de prospecto

SEVOFLURANO BAXTER
Sevoflurano

Líquido anestésico para inhalación.

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

Deberá ser usado por médicos anestesiólogos o personal autorizado para el uso de anestesia.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Sevoflurano USP 100 %

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico inhalatorio (Código: ATC N01A)

DESCRIPCIÓN

SEVOFLURANO (Sevoflurano USP) es un líquido para inhalación, volátil, claro, incoloro y estable, que contiene 100% de Sevoflurano.

El Sevoflurano es un líquido no inflamable y no explosivo administrado por vaporización, que no contiene aditivos ni estabilizantes químicos. Es de olor no acre. Es miscible con etanol, éter, cloroformo y benceno y es ligeramente soluble en agua. El Sevoflurano es químicamente estable. La única reacción de degradación conocida en el contexto clínico es la que se produce a través del contacto directo con absorbentes de CO₂ (cal de soda) produciendo pentafluoroisopropenil-fluorometil-éter, también conocido como Compuesto A y trazas de pentafluorometoxi-isopropil-fluorometil-éter, también conocido como Compuesto B. Pruebas de laboratorio demostraron que la concentración de éstos degradantes se correlaciona de manera inversa con la velocidad del flujo de gas fresco y que la degradación de Sevoflurano aumenta con la temperatura, la composición del absorbente de CO₂, el incremento de la temperatura corporal, el aumento de la ventilación minuto al aumentar las concentraciones de Sevoflurano y con la duración de la anestesia.

El Sevoflurano no es corrosivo para el acero inoxidable, el metal, el aluminio, el metal enchapado en níquel y el metal enchapado en cromo o el cobre-berilio.

INDICACIONES

SEVOFLURANO (Sevoflurano USP) está indicado como agente inhalado para la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y pediátricos para cirugía de pacientes hospitalizados y ambulatorios.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

1278



Propiedades farmacodinámicas

El efecto del Sevoflurano sobre la función renal en pacientes con funciones preoperativas normales, comparando Sevoflurano (N = 98) con un control activo (N = 90) administrado por ≥ 2 horas con un caudal de gas fresco de ≤ 1 l/min, un paciente del grupo de Sevoflurano desarrolló, mediante criterios de estudio definidos, aumento de creatinina, además de glucosuria y proteinuria. Este paciente recibió caudales de gas fresco de Sevoflurano de ≤ 800 ml/min. Utilizando este criterio, no hubo pacientes en el grupo de control activo que hayan desarrollado un tratamiento emergente de las elevaciones de creatinina sérica.

En un estudio de evaluación de la seguridad del Sevoflurano sobre la función renal en pacientes con insuficiencia renal estable, comparando Sevoflurano (N = 59) con un control activo (N = 57) administrado por ≥ 2 horas con un caudal de gas fresco de ≤ 1 l/min, 7 pacientes integrantes del grupo de Sevoflurano y 8 pacientes correspondientes al grupo de control desarrollaron, por criterios de estudio definidos, un aumento en la creatinina sérica.

También ver "Advertencias especiales y precauciones de uso"

Propiedades farmacocinéticas

Metabolismo

El Sevoflurano es metabolizado por el citocromo P450 2E1, a hexafluorisopropanol (HFIP), con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono. Una vez formado el HFIP es rápidamente conjugado con ácido glucurónico y es eliminado como un metabolito urinario. No se han identificado otras vías de eliminación para el Sevoflurano. Estudios metabólicos in vivo sugieren que aproximadamente el 5% de la dosis de Sevoflurano es metabolizada

El Citocromo P450 2E1 es la principal isoforma identificada en el metabolismo del Sevoflurano, y este puede ser inducido por la exposición crónica a isoniazida y etanol. Este es similar al mecanismo de isoflurano y enflurano y es distinto al de metoxiflurano, el que es metabolizado por una variedad de isoformas del Citocromo P450. El metabolismo del Sevoflurano no es inducido por barbitúricos.

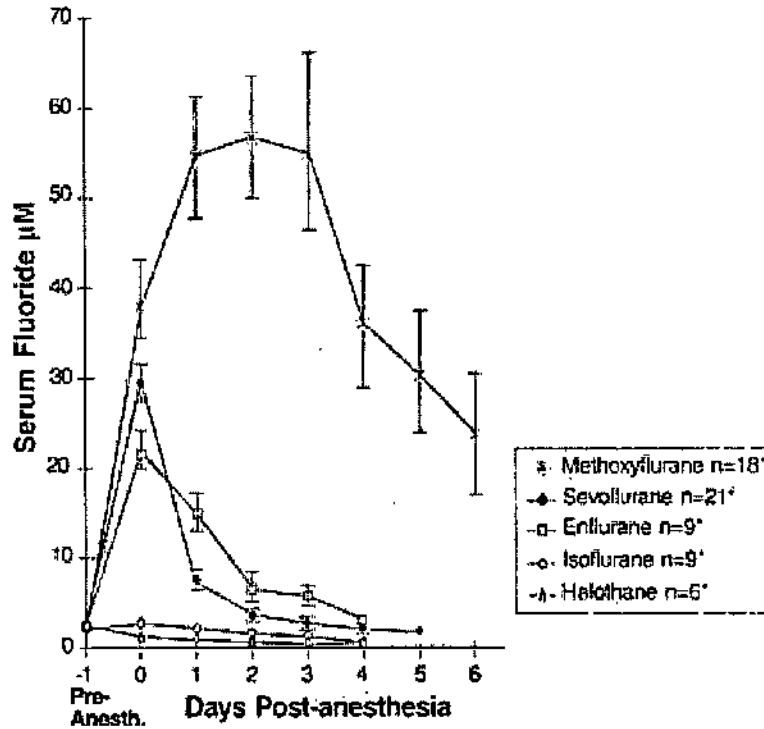
Como puede observarse en el siguiente gráfico, concentraciones de fluoruro inorgánico, las cuales hacen pico dentro de las dos horas de haber finalizado la anestesia del Sevoflurano, vuelve a los valores basales dentro de los dos días posteriores a la anestesia en la mayoría de los casos (67%). La rápida y extensa eliminación pulmonar del Sevoflurano minimiza la cantidad de anestesia disponible para metabolizar.

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Representante

GH

Concentraciones Séricas de Fluoruro Inorgánico de Sevoflurano y Otros Anestésicos Volátiles



Cousins MJ, et al. Anesthesiology. 1976;44:44,* and Sevo-93-044+.

Eliminación:

Hasta un 3,5% de la dosis de Sevoflurano aparece en orina como fluoruro inorgánico. Los estudios sobre fluoruro indican que hasta un 50% del clearance del fluoruro es no renal (siendo el fluoruro absorbido por los huesos).

Farmacocinética del Ión Fluoruro:

Las concentraciones del ión fluoruro son influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración del Sevoflurano administrado y la composición de la mezcla gaseosa anestésica. En estudios en los que la anestesia se mantuvo puramente con Sevoflurano durante periodos de 1 a 6 horas, las concentraciones pico de fluoruro variaron entre 12 µM y 90 µM y ocurren 2 horas después de la finalización de la anestesia, siendo después de 10 horas de menos de 25 µM (475 ng/ml) en la mayor parte de la población. La vida media varía entre 15 y 23 horas.

Se informó que la administración de metoxiflurano, concentraciones séricas de fluoruro inorgánico > 50 µM se correlacionan con el desarrollo de una insuficiencia renal poliúrica y resistente a vasopresina. En estudios clínicos llevados a cabo con Sevoflurano no se informó toxicidad en asociación con niveles elevados de ión fluoruro.

Concentraciones de Fluoruro Luego de Repetidas Exposiciones en Poblaciones Especiales

En comparación con poblaciones saludables, la vida media del ion fluoruro se prolongó en pacientes con insuficiencia renal, pero no en ancianos. Un estudio en 8 pacientes

Handwritten signature/initials.

11277 8



con insuficiencia hepática sugiere una leve prolongación de la vida media. La vida media promedio en pacientes con insuficiencia renal promedió aproximadamente 33 horas (rango 21 – 61 horas) comparado con una media de aproximadamente 21 horas (rango 10 - 48 horas) en individuos saludables. La vida media promedio en ancianos (> 65 años) es aproximadamente de 24 horas (rango 18 – 72 horas). La vida media promedio en individuos con insuficiencia hepática fue de 23 horas (rango 16 – 47 horas). La media de los valores máximos de fluoruro (C_{max}) determinado en estudios individuales de poblaciones especiales se muestra a continuación.

Estimaciones de Ion Fluoruro en Poblaciones Especiales Después de la Administración de Sevoflurano

	n	Edad (años)	Duración (hs)	Dosis (CAM / hs)	C_{max} (micromoles)
PACIENTES PEDIÁTRICOS					
Anestésico	76	0 – 11	0,8	1,1	12,6
Sevoflurano – O ₂	40	1 – 11	2,2	3,0	16,0
Sevoflurano – O ₂	25	5 – 13	1,9	2,4	21,3
Sevoflurano / N ₂ O	42	0 – 18	2,4	2,2	18,4
Sevoflurano / N ₂ O	40	0 – 11	2,0	2,6	15,5
ANCIANOS	33	65 – 93	2,6	1,4	25,6
RENALES	21	29 – 83	2,5	1,0	26,1
HEPÁTICOS	8	42 – 79	3,6	2,2	30,6
OBESOS	35	24 - 73	3,0	1,7	38,0

n = número de pacientes estudiados

INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

Carcinogenicidad y Mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad tanto para el Sevoflurano como para el Compuesto A. No se notaron efectos mutagénicos del Sevoflurano en el Test de Ames, Ensayos de mutagenicidad de linfoma de ratones, Ensayo de cultivo de linfocitos humanos, Ensayos de transformación en células de mamíferos, y ensayo de aducto de ADN 32P, y no se indujeron aberraciones cromosómicas en células cultivadas de mamíferos. Del mismo modo, no se han observado efectos mutagénicos del Compuesto A en el Test de Ames, Ensayo de aberración cromosómica del Hamster Chino, y la Prueba in vivo de micronúcleos en ratones. Sin embargo, se observaron resultados positivos en el ensayo de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos. Estos resultados fueron observados únicamente con altas concentraciones y en ausencia de activación metabólica.

Cynthia Testolin
 Farmacéutica
 M.N. 13.481
 Directora Técnica
 Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
 Baxter Argentina S.A.
 Apoderada

Ct

1278



Toxicidad del Compuesto A: El Compuesto A ha demostrado ser nefrotóxico en ratas durante la exposición entre 1- 12 horas. No se observó cambios histopatológicos bajo concentraciones de hasta 270 ppm en 1 hora. El Compuesto A fue mínimamente nefrotóxico en concentraciones de entre 50 y 114 ppm por 3 horas. También puede observarse evidencia de nefrotoxicidad de 25 a 50 ppm luego de exposiciones de 6 a 12 horas. La toxicidad fue caracterizada por necrosis hepática esporádica de las células del túbulo proximal. La DL50 informada tras 1 hora es de 1050 ppm en machos y 1090 ppm en hembras y después de 3 horas, de 350 ppm en machos y 490 ppm en hembras (Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso").

Se llevó a cabo un experimento comparando Sevoflurano más 75 ó 100 ppm de Compuesto A con un control activo a fin de evaluar el potencial de nefrotoxicidad del Compuesto A en primates no humanos. Una única exposición de 8 horas de sevoflurano en presencia de Compuesto A produjo una degeneración tubular unicelular renal y necrosis unicelular en monos cynomolgus. Estos cambios son consistentes con el incremento de proteína urinaria, nivel de glucosa, y actividad enzimática notada en los días 1 y 3 de la evaluación clínica de patología. Esta nefrotoxicidad producida por el Compuesto A depende de la dosis y tiempo de exposición.

Las concentraciones del Compuesto A a una velocidad de flujo de gas fresco de 1 l/min. en humanos:

- las concentraciones máximas medias del Compuesto A en el circuito anestésico en un contexto clínico son aproximadamente 20 ppm (0,002%) con cal de soda y 30 ppm (0,003 %) con Baralyme en pacientes adultos;
- las concentraciones máximas medias en pacientes pediátricos con cal de soda de aproximadamente la mitad de las halladas en los adultos.
- la concentración más alta observada en un único paciente con Baralyme fue de 61 ppm (0,0061 %) y 32 ppm (0,0032 %) con cal sodada.

Sevoflurano disminuye la tasa metabólica cerebral de oxígeno (TMCO₂) de una manera análoga a la observada con isoflurano. Una reducción aproximada de un 50 % de TMCO₂ se observa en concentraciones próximas a 2,0 CAM. Estudios en animales han demostrado que el Sevoflurano no tiene un efecto significativo en el flujo sanguíneo cerebral.

Incompatibilidades

El Sevoflurano, en contacto con absorbentes de CO₂, especialmente alcalinos (p.ej. Baralyme) dentro de la máquina de anestesia, puede sufrir una degradación.

La degradación del Sevoflurano es mínima, y los productos de degradación están presentes en cantidades no tóxicas o son indetectables cuando se utiliza como se indica con absorbentes frescos. La degradación y la subsiguiente formación de productos de degradación se incrementan con un aumento de la temperatura del absorbente, aumento de la concentración de Sevoflurano y absorbentes de CO₂ deshidratados (especialmente con absorbentes alcalinos, p. ej. Baralyme).

Existen 2 vías de degradación:

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
4/10/2008

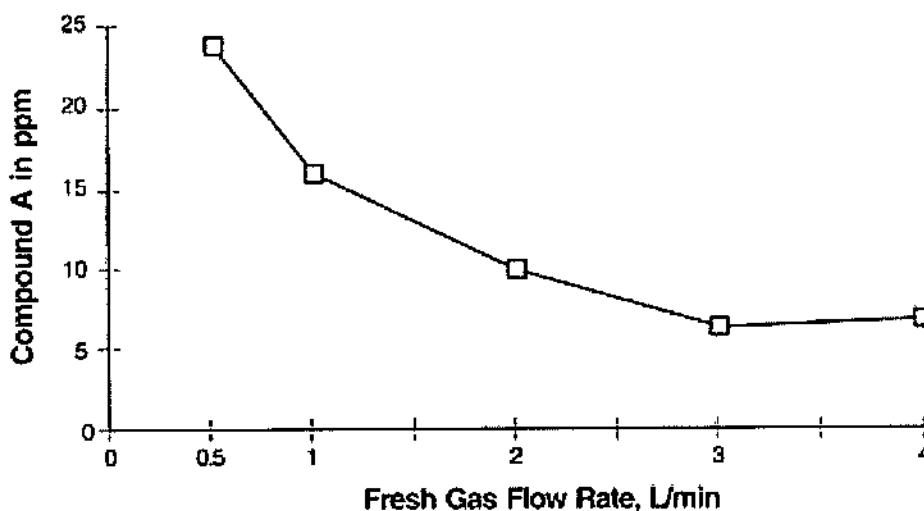
4

1.- La primera vía de degradación, la vía de desfluoración, resulta de la pérdida de fluoruro de hidrógeno y la formación de pentafluoroisopropenil-fluorometil éter (PIFE, $C_4H_2F_6O$), conocido como Compuesto A y cantidades traza de pentafluorometoxiisopropil-fluorometil-éter (PMFE, $C_4H_6F_6O$), también conocido como el Compuesto B.

En esta vía de degradación, la formación de los productos de degradación en el circuito de anestesia resulta de la extracción del protón ácido en presencia de una base fuerte (KOH y/o NaOH) formando un alqueno (Compuesto A) a partir del Sevoflurano, similar a la formación de 2-bromo-2-cloro-1,1difluoroetileno (BCDFE) a partir del halotano.

Experiencias de laboratorio han demostrado que la concentración de estos productos de degradación es inversamente proporcional con el caudal de flujo de gas fresco (ver figura abajo).

Caudal de Flujo de Gas Fresco Vs. Nivel de Compuesto A en un Sistema de Absorción Circular



Debido a que la reacción de dióxido de carbono con absorbentes es exotérmica, el aumento de la temperatura estará determinado por las cantidades absorbidas de CO_2 , las cuales dependerán del caudal de flujo de gas fresco en el sistema de anestesia circular, estado metabólico del paciente y ventilación.

La concentración del Compuesto A en un sistema de absorción circular aumenta en función del aumento de la temperatura del absorbente de CO_2 y su composición (Baralyme produce niveles más altos que la cal sodada), aumento de la temperatura corporal, aumento de la ventilación por minuto, y descenso de caudales de flujo de gas fresco. Se ha reportado que la concentración del Compuesto A aumenta significativamente con una prolongada deshidratación del Baralyme. Se ha demostrado que la exposición al Compuesto A aumenta con el incremento de la concentración de Sevoflurano y la duración de la anestesia. En un estudio clínico, en el que el Sevoflurano se administró a pacientes bajo condiciones de bajo flujo por 2 horas o más con flujo de caudal de 1 l/min, los niveles de Compuesto A se midieron para determinar la relación entre horas CAM y niveles de Compuesto A producidos.

Ch

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada



19/12/2013

Con un flujo de caudal de gas fresco de 1 l/min, las concentraciones máximas medias del Compuesto A en el circuito de anestesia en entornos clínicos son de aproximadamente 20 ppm (0,002 %) con cal sodada y 30 ppm (0,003 %) con Baralyme en pacientes adultos; concentraciones máximas medias en pacientes pediátricos con cal sodada son cerca de la mitad de aquellas encontradas en adultos. La mayor concentración observada en un único paciente con Baralyme fue de 61 ppm (0,0061 %) y 32 ppm (0,0032 %) con cal sodada. Se desconocen los niveles a los cuales el Compuesto A es tóxico en humanos.

2.- La segunda vía de degradación del Sevoflurano se da principalmente en presencia de absorbentes de CO₂ deshidratados y concluye con la disociación del Sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. El HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucoronizado, y eliminado por el hígado. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Tras la exposición a absorbentes altamente deshidratados, el formaldehído puede degradarse en metanol y formiato. El formiato puede contribuir a la formación de monóxido de carbono en presencia de altas temperaturas que pueden asociarse con Baralyme deshidratado. El metanol puede reaccionar con el Compuesto A para formar el producto de adición metoxi Compuesto B. De esta manera si el Compuesto B continúa eliminando formaldehído, dará como resultado los Compuestos C, D y E.

Se observaron productos de degradación del Sevoflurano en el circuito respiratorio de una máquina anestésica experimental usando absorbentes de CO₂ deshidratados y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) por largos períodos de tiempo (> 2 horas). Las concentraciones observadas de formaldehído con cal sodada deshidratada en un circuito respiratorio de anestesia experimental fueron consistentes con los niveles que potencialmente pudieran provocar irritación respiratoria. Aunque no se comercializan absorbentes de CO₂ que contengan KOH, en los experimentos de laboratorio el resultado de la exposición del Sevoflurano a absorbentes de CO₂ con KOH deshidratados, Baralyme, fue la detección de niveles de degradación sustancialmente mayores.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Sevoflurano debe ser administrado exclusivamente por personal entrenado en la administración de anestesia general. Debe haber disponibles instalaciones para el mantenimiento de las vías aéreas del paciente, ventilación artificial, oxígeno enriquecido y resucitación circulatoria.

Sevoflurano se administra por inhalación. La concentración de Sevoflurano debe administrarse con un vaporizador calibrado específicamente para usarse con Sevoflurano y reservado para esta aplicación.

La dosis para la inducción y el mantenimiento debe ser individualizada y titulada de acuerdo al efecto deseado, a la edad del paciente y el estado clínico.

Dosis

Ch

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apodada



La concentración alveolar mínima (CAM) de Sevoflurano disminuye con la edad del paciente. La CAM de Sevoflurano depende de la edad y se presenta en la tabla que sigue:

Valores de CAM en pacientes adultos y pediátricos, de acuerdo con la edad:

CAM		
Edad de los pacientes (años)	Sevoflurano en O ₂	Sevoflurano en 65% N ₂ O / 35% de O ₂
0 - 1mes*	3.3%	
1- < 6 meses	3.0%	
6 meses -< 3 años	2.8%	2.0% **
3- 12 años	2.5%	
25 años	2.6%	1.4%
40 años	2.1%	1.1%
60 años	1.7%	0.9%
80 años	1.4%	0.7%

* Recién nacidos a término total del embarazo. La CAM en niños prematuros no ha sido determinada.

** En pacientes pediátricos entre 1 - < 3 años se usó, 60% N₂O / 40% O₂.

No se debe permitir que los absorbentes de CO₂ se sequen cuando se están administrando anestésicos inhalatorios.

CONTRAINDICACIONES

Sevoflurano no debe usarse:

- En pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al Sevoflurano, los anestésicos halogenados
- En pacientes con sensibilidad conocida o sospechada a la hipertermia maligna.
- En pacientes con historial confirmado de hepatitis debida a inhalación de anestésicos halogenados o un historial de inexplicable disfunción hepática moderada a grave (p. ej., ictericia asociada a fiebre y/o eosinofilia) después de la anestesia con Sevoflurano u otros anestésicos halogenados inhalados.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO
ADVERTENCIAS

Efectos Renales y su Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

Aunque los datos de estudios clínicos controlados con bajas dosis son limitados, las conclusiones extraídas de estudios a pacientes y animales sugieren que existe un riesgo de lesión renal que se supone debida al Compuesto A. Estudios realizados en

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Arg. S.A.
Argentina

G



animales y humanos demuestran que el Sevoflurano administrado durante más de 2 horas CAM y en dosis de flujo de gas < 2 l/min puede asociarse a proteinuria y glucosuria (Ver: "Propiedades Farmacodinámicas").

El nivel de exposición al Compuesto A en que se espera ocurra una nefrotoxicidad clínica no se ha establecido. Considere todos los factores que conducen a la exposición del Compuesto A en los seres humanos, especialmente la duración de la exposición, velocidad de flujo de gas fresco, y la concentración de Sevoflurano.

La experiencia clínica en la administración de Sevoflurano a pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl) es limitada, y su seguridad en estos pacientes no ha sido establecida.

Sevoflurano debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal y la función renal posoperatoria debe ser monitoreada.

La concentración de Sevoflurano inspirada y la tasa de flujo de gas fresco debe ajustarse para minimizar la exposición al Compuesto A. La exposición al Sevoflurano no debe exceder las 2 horas CAM con un caudal de 1 a < 2 l/min. Caudales de gas fresco < 1 l/min no son recomendados. (Ver "Uso en pacientes con insuficiencia renal")

Riesgos Asociados a Absorbentes de CO₂

Sevoflurano puede sufrir degradación bajo ciertas condiciones al entrar en contacto con absorbentes CO₂ alcalino dentro de la máquina de anestesia.

Sevoflurano no debe ser usado con absorbentes de CO₂ deshidratados.

No se recomienda el uso de absorbentes de CO₂ que contienen hidróxido de potasio con Sevoflurano.

Cuando se sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar deshidratado, debe ser reemplazado antes de comenzar la administración de Sevoflurano. El color de la mayoría de los absorbentes de CO₂ no varía con la deshidratación. Por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no debe ser considerada como aseguramiento de una adecuada hidratación. Los Absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados regularmente independientemente del color, de acuerdo a las directrices actuales para el uso de equipos de anestesiología.

Formación de Productos de Degradación

La degradación y formación de productos de degradación (metanol, formaldehído, monóxido de carbono, y Compuestos A, B, C, D y E) aumenta con absorbentes de CO₂ deshidratados (especialmente absorbentes que contienen hidróxido de potasio), con un aumento de la temperatura del absorbente, y con un aumento de la concentración de Sevoflurano (Ver "Información preclínica de seguridad" e "Incompatibilidades").

Reacciones Exotérmicas

La reacción exotérmica que ocurre con la exposición del Sevoflurano al absorbente de CO₂ aumenta cuando el absorbente de CO₂ se deshidrata, como después de un



extenso período de flujo de gas seco a través del absorbente de CO₂. Se han reportado casos raros de extremo calor, humo, y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso en conjunto de Sevoflurano con absorbentes de CO₂ deshidratados. Un inusual aumento retrasado o una disminución inesperada de la concentración de Sevoflurano inspirado comparado con la configuración del vaporizador pueden asociarse a un exceso de calor de la caja del absorbente de CO₂.

Hipertermia Maligna

En individuos susceptibles, inhalación de anestésicos potentes, incluyendo el Sevoflurano, pueden desencadenar un estado músculo-esquelético hipermetabólico derivado en una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico está caracterizado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias, y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos pueden aparecer también durante una leve anestesia, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia. Se ha reportado desenlace fatal de hipertermia maligna con Sevoflurano.

El tratamiento para la hipertermia maligna consiste en discontinuar los agentes desencadenantes de la misma (p. ej. Sevoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico, y aplicación de terapia de apoyo. Posteriormente puede darse una falla renal, y se debe monitorear el flujo de orina.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes si se sospecha o se tiene conocimiento de susceptibilidad a hipertermia maligna (Ver "Contraindicaciones").

Síndromes mitocondriales

Se debe tener precaución al administrar anestesia general, incluyendo Sevoflurano, a pacientes con desórdenes mitocondriales

Hipercalemia Perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalatorios ha sido asociado con inusuales aumentos de los niveles séricos de potasio que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio.

Los pacientes con enfermedad neuromuscular ya sea latente como manifestada, particularmente distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. Se ha reportado un caso de paro cardíaco hipercalemico en un niño con distrofia muscular de Duchenne luego de ser anestesiado con Sevoflurano. La mayoría, aunque no todos, de los casos, se asocian al uso concomitante de succinilcolina. Estos pacientes también han experimentado un aumento significativo de los niveles séricos de creatina quinasa y en algunos casos, modificaciones en la consistencia de la orina con mioglobinuria. A pesar de las similares manifestaciones con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico.

Se recomienda una intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y arritmias resistentes, como la evaluación de enfermedad neuromuscular latente posteriormente.

Prolongación QT

CA

17/2/11 8



Se han recibido reportes aislados de prolongación del intervalo QT, raramente asociados con torsade de pointes, Se debe tener precaución al administrar Sevoflurano a pacientes susceptibles.

PRECAUCIONES

Monitoreo General

Todos los pacientes anestesiados con Sevoflurano deben ser monitoreados permanentemente (Es decir, monitoreo por electrocardiograma, presión sanguínea, concentración de CO₂).

Hipotensión y depresión respiratoria

La hipotensión y depresión respiratoria aumentan en función del aumento de la concentración de Sevoflurano.

Debido a la insolubilidad del Sevoflurano en sangre, pueden ocurrir cambios hemodinámicos más rápidamente que con otros anestésicos volátiles. Disminuciones excesivas de la presión sanguínea o depresión respiratoria pueden estar relacionadas con la profundidad de la anestesia y responden a la disminución de la concentración del Sevoflurano inspirado.

Convulsiones

El uso de Sevoflurano ha sido asociado con convulsiones. La mayoría de las convulsiones ha ocurrido en niños y adultos jóvenes, de los cuales la mayoría no tenía factores de riesgo predisponentes.

El efecto epiléptico parece ser dosis dependiente y aumenta con la anestesia profunda. Los beneficios y riesgos deben ser cuidadosamente evaluados cuando se considere el uso de Sevoflurano en pacientes en riesgo de sufrir convulsiones.

El uso de monitoreo de la función cerebral (es decir, electroencefalograma, EEG), puede permitir la optimización de la dosis de Sevoflurano y ayudar a evitar la supresión y manifestaciones epilépticas mayores en pacientes susceptibles.

Evaluación de la recuperación antes del alta

La recuperación de la anestesia general debe ser evaluada cuidadosamente antes de dar de alta al paciente de la unidad de cuidados pos anestésico.

Reacciones hepáticas

Han sido reportados con Sevoflurano casos de disfunción hepática o hepatitis postoperatoria leve, moderada y severa, con o sin ictericia, incluyendo necrosis hepática fatal y falla hepática fatal.

Se debe realizar la evaluación clínica cuando se utilice Sevoflurano en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o bajo tratamiento con drogas que se sabe causan disfunción hepática.

Los pacientes sometidos a exposiciones repetidas a hidrocarburos halogenados en un periodo corto de tiempo tienen un mayor riesgo de sufrir daño hepático.

Uso en pacientes con enfermedad coronaria arterial

Con el fin de evitar isquemia miocárdica, es importante el mantenimiento de la hemodinamia normal en los pacientes con enfermedad coronaria arterial,

Uso en pacientes hipovolémicos, hipotensivos o hemodinámicamente comprometidos

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada

4

7278



Sevoflurano ejerce un efecto depresor cardíaco dosis-dependiente, y causa una reducción en la resistencia sistémica vascular dosis-dependiente.

Se debe tener un cuidado particular al seleccionar la dosis para pacientes que están hipovolémicos, hipotensivos y comprometidos hemodinámicamente, por ejemplo, debido a medicación concomitante.

Uso en pacientes con o con riesgo de aumento de presión intracraneal (PIC)

Sevoflurano debe ser administrado cuidadosamente, y en forma conjunta con medidas de reducción de la PIC (como hiperventilación) en pacientes con o con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

Uso en niños

General

Se estableció la inducción y el mantenimiento de la anestesia general con Sevoflurano en ensayos clínicos controlados en pacientes de 1 a 18 años.

Sevoflurano tiene un olor no picante y es adecuado para la inducción por máscara en pacientes pediátricos. La concentración requerida de Sevoflurano para el mantenimiento general de la anestesia es dependiente de la edad. Cuando se utiliza en combinación con óxido nítrico, la dosis equivalente-CAM debe ser reducida en pacientes pediátricos. La CAM de Sevoflurano en niños prematuros no ha sido determinada (Ver "Dosis y método de administración")

Convulsiones

El uso de Sevoflurano ha sido asociado con convulsiones. La mayoría de éstas han ocurrido en niños y adultos jóvenes, desde los 2 meses de edad, la mayoría de los cuales no tenía factores de riesgo predisponentes.

Agitación

La salida de la anestesia en niños puede evocar un estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

Movimientos distónicos

Se han visto movimientos distónicos en niños que recibieron Sevoflurano para la inducción de la anestesia. La relación con Sevoflurano es incierta.

Síndrome de Down

Se ha reportado bradicardia en pacientes pediátricos con síndrome de Down que recibieron sevoflurano.

Niños con enfermedad de Pompe

Se han reportado casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

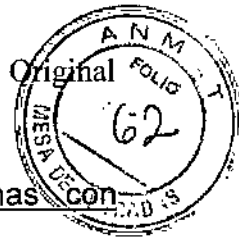
Uso en ancianos

La CAM decrece a medida que aumenta la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar la CAM en un sujeto de 80 años de edad es de aproximadamente el 50% de la requerida en otro con una edad de 20 años.

54

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apoderada



Hipersensibilidad, cefalea y aumento de enzimas hepáticas en personas con exposición ocupacional

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (manifestadas por reacción anafiláctica, disnea, sibilancias, rash, dermatitis de contacto, edema facial, dolor en el pecho), cefalea y aumento de enzimas hepáticas en personas con exposición ocupacional a anestésicos inhalados, incluyendo Sevoflurano.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En estudios clínicos, no ocurrieron eventos adversos significativos con otros productos comúnmente utilizados en el período postoperatorio, incluyendo: agentes del sistema nervioso central, drogas con influencia sobre el sistema nervioso autónomo, relajantes de la musculatura esquelética, agentes antiinfecciosos, hormonas y sus sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y drogas cardiovasculares.

Anestésicos Intravenosos:

La administración de Sevoflurano es compatible con la administración de barbitúricos, propofol y otros anestésicos intravenosos de uso común. Luego de la utilización de anestésicos intravenosos menores concentraciones de Sevoflurano pueden ser requeridas.

Benzodiacepinas y Opiodes:

Se espera que las benzodiacepinas y los opiodes reduzcan la CAM del Sevoflurano. La administración de Sevoflurano es compatible con la benzodiacepinas y opiodes, tal como se los usa habitualmente en la práctica quirúrgica. Los opiodes como el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, cuando se combinan con Sevoflurano, pueden conducir a una caída sinérgica de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y frecuencia respiratoria.

Oxido Nitroso:

Tal como sucede con otros anestésicos volátiles halogenados, el requerimiento anestésico disminuye en el caso del Sevoflurano cuando se lo administra en combinación con óxido nitroso. Usando 50% de N₂O, el requerimiento posológico equivalente a la CAM se reduce en aproximadamente un 50% en los pacientes adultos y aproximadamente un 25% en los pediátricos (ver **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**).

Agentes Bloqueantes Neuromusculares:

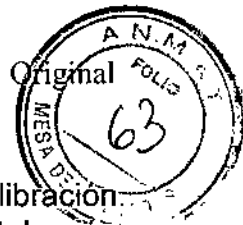
Como en el caso de otros anestésicos volátiles, el Sevoflurano incrementa tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular inducido por relajantes musculares no despolarizantes, como pancuronio, vecuronio o atracuronio. En consecuencia, en caso de anestesia con Sevoflurano los ajustes posológicos relacionados con estos relajantes musculares son similares a los requeridos con isoflurano.

No se ha estudiado el efecto de Sevoflurano sobre la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante inducido por succinilcolina.

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Firmada

1218



La potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares requiere la equilibración del músculo con la presión parcial aportada por el Sevoflurano. En caso de intubación endotraqueal no se reducirá la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes. Durante el mantenimiento de la anestesia es posible que se pueda reducir la dosis requerida de los relajantes musculares no despolarizantes en comparación con la que se usó durante la anestesia con N2O / opioide. La administración de dosis complementarias de relajantes musculares debe ser guiada por la respuesta a la estimulación nerviosa.

Epinefrina/Adrenalina

Sevoflurano es similar a isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico de adrenalina administrada exógenamente. Dosis mayores de 5 mcg/Kg de adrenalina, administradas subcutáneamente, producen arritmias ventriculares múltiples.

Simpaticomiméticos de Acción Indirecta

Existe riesgo de hipertensión aguda con el uso concomitante de Sevoflurano y productos simpaticomiméticos de acción indirecta (anfetaminas, efedrina).

Betabloqueantes

Es posible que el Sevoflurano aumente los efectos ionotrópicos negativos, cronotrópicos y dromotrópicos de los betabloqueantes mediante el bloqueo de los mecanismos de compensación cardiovascular.

Verapamilo

Se ha observado un deterioro de la conducción atrioventricular cuando se administra verapamilo y Sevoflurano al mismo tiempo.

Inductores de CYP2E1

Los medicamentos y compuestos que aumentan la actividad del citocromo P450 CYP2E1, tales como isoniazida y alcohol, pueden aumentar el metabolismo del Sevoflurano y dar lugar a un aumento significativo de la concentración plasmática de fluoruros.

Hierba de San Juan

Se han reportado casos de hipotensión severa y tardía recuperación de la anestesia con anestésicos inhalatorios halogenados en pacientes tratados a largo plazo con la Hierba de San Juan.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y en conejos a dosis hasta de 1 CAM sin absorbente de CO2 las cuales no han revelado evidencia de deterioro de la fecundidad ni de daños al feto debido a Sevoflurano a CAM 0,3; la dosis no tóxica más alta. Estudios de fertilidad realizados en ratas indicaron una disminución en las tasas de implantación y embarazo luego de una exposición repetida a dosis anestésicas. En concentraciones subanestésicas durante la fase perinatal, las ratas mostraron una prolongación de la gestación.

CH



No se han llevado a cabo estudios de toxicidad de desarrollo y reproductora con Sevoflurano en animales en la presencia de álcalis potentes (es decir, degradación de Sevoflurano y producción de Compuesto A). No se cuentan con estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductores en animales no siempre son indicadores de la respuesta humana, Sevoflurano sólo debería usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario. Se ha utilizado Sevoflurano como parte de la anestesia general para cesárea electiva.

No se ha demostrado la seguridad de Sevoflurano durante el trabajo de parto y parto vaginal.

Se debe tener precaución en anestesia obstétrica debido al efecto relajante del Sevoflurano sobre el útero y el aumento de la hemorragia uterina.

No se dispone de suficiente información sobre la excreción de Sevoflurano en leche materna. Debe tenerse precaución cuando se administre Sevoflurano a mujeres en período de lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Dado que el desempeño de ciertas actividades que requieren lucidez mental, tales como manejar un vehículo u operar una máquina, pueden ser afectadas durante un tiempo después de la administración general, el paciente debe ser alertado de ello.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos

Las siguientes reacciones adversas derivaron de ensayos clínicos controlados de pacientes adultos y pediátricos expuestos al Sevoflurano. Los ensayos se realizaron utilizando una variedad de pre medicación, otros anestésicos y procedimientos quirúrgicos de diferentes duraciones.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de Sevoflurano fueron náuseas y vómitos.

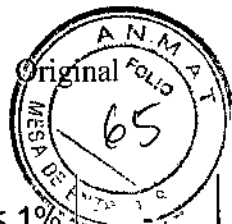
Reacciones adversas en estudios clínicos					
Clasificación de sistema de órganos (SOC)	Término preferido MedDRA	Frecuencia período de inducción ^a		Frecuencia período de mantenim. y emergencia ^a	Frecuencia todos los períodos anestésicos
		Adultos	pediátricos	Todos los pacientes	Todos los pacientes
		US N= 118	US N= 507	US N= 2906	US ^a N= 2906
					UK ^b N> 3200

CH

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Representante

879



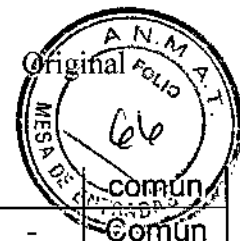
Desórdenes sanguíneos y linfáticos	Trombocitopenia	-	-	-	< 1%	Poco común
	Leucocitosis	-	-	-	< 1%	-
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Hiperglucemia	-	-	-	< 1%	-
	Glucemia anormal	-	-	-	-	Común
	Hipofosfatemia	-	-	-	< 1%	-
Desórdenes del sistema nervioso	Agitación	7%	15% ^c	9%	-	Común ^d
	Estado de confusión	-	-	-	< 1%	Poco común
	Hipertonía	-	-	-	< 1%	-
	Somnolencia	-	-	9%	-	Común
	Mareo	-	-	4%	-	Común
	Cefalea	-	-	1%	-	Común
	Nerviosismo	-	-	-	< 1%	-
	Insomnio	-	-	-	< 1%	-
Desórdenes de la vista	Conjuntivitis	-	-	-	< 1%	-
Desórdenes cardíacos	Bloqueo atrioventricular completo	-	-	-	< 1%	Poco común
	Bloqueo atrioventricular de 2do grado	-	-	-	< 1%	-
	Síncope	-	-	-	< 1%	-
	Fibrilación atrial	-	-	-	< 1%	Poco común
	Arritmia atrial	-	-	-	< 1%	-
	Extrasístoles	-	-	-	< 1%	Poco común
	Extrasístoles supraventriculares	-	-	-	< 1%	Poco común
	Extrasístoles ventriculares	-	-	-	< 1%	Poco común
	Bradicardia	5%	-	5%	-	Muy común
	Taquicardia	2%	6%	2%	-	Común
	Depresión del segmento ST del ECG	-	-	-	< 1%	-
	Inversión de la onda T del ECG	-	-	-	< 1%	-
Desórdenes	Hipotensión	4%	4%	11%	-	Muy

84

Cynthia Testolin
 Farmacéutica
 M.N. 13.481
 Directora Técnica
 Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
 Baxter Argentina S.A.
 Apoderada

2018



vasculares	Hipertensión	-	-	2%	-	Común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	Apnea	-	2%	-	<1%	Poco común
	Larongoespasmo	8%	3% ^c	2%	-	Común
	Obstrucción de vía aérea	8%	-	-	-	-
	retención de respiración	5%	5% ^c	2%	-	-
	Broncoespasmo	-	- ^c	-	<1%	-
	Hipoxia	-	-	-	<1%	Poco común
	Hipoventilación	-	-	-	<1%	-
	Disnea	-	-	-	<1%	-
	Estridor	-	-	-	<1%	-
	Sibilancias	-	-	-	<1%	-
	Tos	5%	5% ^c	11%	-	Muy común
	Hiperventilación	-	-	-	<1%	-
	Faringitis	-	-	-	<1%	-
	Hipo	-	-	-	<1%	-
Aumento de esputo	-	-	-	<1%	-	
Desórdenes gastrointestinales	Vómitos	-	-	18%	-	Muy común
	Náusea	-	-	25%	-	Muy común
	Hipersecreción salival	-	2% ^c	4%	-	Común
	Alteración del gusto	-	-	-	<1%	-
	Sequedad bucal	-	-	-	<1%	-
Desórdenes hepatobiliares	Aumento de Alanina aminotransferasa	-	-	-	<1%	Poco común
	Aumento de aspartato aminotransferasa	-	-	-	<1%	Común
	Aumento de alcalinofosafatasa sanguínea	-	-	-	<1%	-

G

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Apodócrita

1278



	Aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea	-	-	-	<1%	Poco común
	Hiperbilirrubinemia	-	-	-	<1%	-
Desórdenes renales y urinarios	Aumento de creatinemia	-	-	-	<1%	Poco común
	Aumento de nitrógeno ureico en sangre	-	-	-	<1%	-
	Albuminuria	-	-	-	<1%	-
	Glucosuria	-	-	-	<1%	Poco común
	Oliguria	-	-	-	<1%	-
	Retención urinaria	-	-	-	<1%	Poco común
	Micción afectada	-	-	-	<1%	-
	Orina anormal	-	-	-	<1%	-
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Hipertermia maligna	-	-	-	- ^c	-
	Pirexia	-	-	1%	-	Común
	escalofríos /Temblores	-	-	6%	-	Común
	Hipotermia	-	-	1%	-	Común
	Astenia	-	-	-	<1%	-

Frecuencia de evento adverso: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ - $<1/10$); Poco común ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$); muy raro ($<1/10000$)

^a Información obtenida de Ultrane (Sevoflurano líquido) Abbott Laboratories US Package insert, Julio 2009. La frecuencia está basada en 2906 pacientes expuestos a Sevoflurano, incluyendo 118 adultos y 507 pacientes pediátricos sometidos a inducción con máscara,

^b Información obtenida de Sevoflurano (Abbott Laboratories Ltd) UK Summary of product characteristics. Agosto 2009; La frecuencia está basada en más de 3200 pacientes expuestos a sevoflurano de todos los períodos.

^c En estudios controlados en pacientes pediátricos (N=836), en los que se indujo por máscara, la incidencia de la inducción de eventos fue la siguiente: Agitación 14%, Tos 6%, Retención de la respiración 5%, Secreciones 3%, Laringoespasma 2%, Broncoespasmo $<1\%$

^d La frecuencia es muy común en pacientes pediátricos

^e En el pre-registro a los ensayos clínicos se registró un caso de hipertermia maligna.

Reacciones Adversas Pos comercialización

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Buenos Aires

1278



Además de las reacciones observadas en los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas se han reportado pos comercialización, listadas por el sistema de clasificación de órganos MedDRA, y luego por término preferido en orden de severidad.

Trastornos del Sistema Inmunitario

Reacciones alérgicas/hipersensibilidad tales como reacciones Anafilácticas o Anafilactoides, Inflamación facial, Edema palpebral, Urticaria, Erupciones, Prurito, Eritema, Dermatitis de contacto, Molestias en el pecho.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Hipercalemia

Trastornos del Sistema Nervioso

Convulsiones, Aumento de la presión intracraneal, Movimientos distónicos.

Trastornos Cardíacos

Paro cardíaco, Fibrilación ventricular, Torsade de pointes, Taquicardia ventricular, Electrocardiograma de QT prolongado.

Trastornos respiratorios, Torácicos y Mediástinicos

Depresión respiratoria

Trastornos Gastrointestinales

Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Insuficiencia hepática, Necrosis hepática, Hepatitis, Ictericia

Trastornos Musculo esqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos

Rabdomiólisis, Rigidez muscular

Trastornos Renales y Urinarios

Insuficiencia renal, Nefritis tubulointersticial

Trastornos Generales y Condiciones de Lugar de Administración

Edema

SOBREDOSIS

Síntomas y tratamiento de las sobredosis

Los síntomas de sobredosis incluyen depresión respiratoria e insuficiencia circulatoria.

En caso de sobredosis o de lo que parece ser una sobredosis, deben tomarse las siguientes medidas: suspender la administración de Sevoflurano, mantener abiertas las

G

727 8

Original



vías respiratorias, empezar la ventilación asistida o controlada con oxígeno puro, y tomar las medidas necesarias para preservar una función cardiovascular adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envase de 250 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente de 15°C a 30°C.

Almacenar el frasco en posición vertical y mantener en su envase original hasta el momento de usar. La tapa del frasco debe colocarse nuevamente bien asegurada después de cada uso de Sevoflurano.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

Baxter Healthcare of Puerto Rico.

Guayana, Puerto Rico 00784 USA

Representado y distribuido en Argentina:

Baxter Argentina S.A.

Av. Olivos 4140, (B1667AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54134

Dirección Técnica: Cynthia Testolin, Farmacéutica.

Fecha última revisión: __/__/__ccds: 41120120412

Cynthia Testolin
Farmacéutica
M.N. 13.481
Directora Técnica
Baxter Argentina S.A.

Cynthia Testolin
Baxter Argentina S.A.
Argentina