



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **2003**

BUENOS AIRES,  
23 FEB. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015556-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DROGUERIA APONOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SEVOFLURANO BAXTER / SEVOFLURANO USP 100%, Forma farmacéutica y concentración: LIQUIDO PARA INHALAR, SEVOFLURANO USP 100%, aprobada por Certificado N° 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 N°: 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

UP  
OK



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 2003

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SEVOFLURANO BAXTER / SEVOFLURANO USP 100%, Forma farmacéutica y concentración: LIQUIDO PARA INHALAR, SEVOFLURANO USP 100%, aprobada por Certificado N° 54.134 y Disposición N° 6169/07, propiedad de la firma DROGUERIA APONOR S.A., cuyos textos constan de fojas 70 a 72, para los rótulos y de fojas 73 a 135, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6169/07 los rótulos autorizados por las fojas 70 y los



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N°

2003

prospectos autorizados por las fojas 73 a 93, 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 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 rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015556-16-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2003

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2003** 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 DROGUERIA APONOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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
Rótulos y prospectos.-	Anexo de Disposición N° 1218/14.	Rótulos de fs. 70 a 72, corresponde desglosar fs. 70. Prospectos de fs. 73 a 135, corresponde desglosar de fs. 73 a 93.-

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 DROGUERIA APONOR S.A., Titular del Certificado de

Handwritten initials and a large signature mark on the left margin.

Handwritten mark resembling the number '1' at the bottom left.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

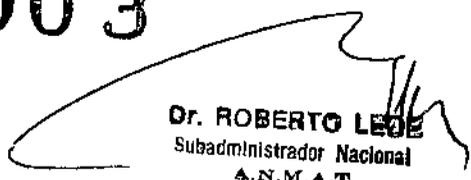
Autorización Nº 54.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del  
mes de..... **23 FEB. 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-015556-16-9

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**2003**

  
Dr. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



2003

**Proyecto de rótulo**

23 FEB. 2017

**SEVOFLURANO BAXTER**  
**Sevoflurano USP**

Líquido para inhalación

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta

**Fórmula cuall- cuantitativa:**

Sevoflurano USP 100 %

Contenido: 250 ml

**Lote:**

**Fecha de Vencimiento:**

Instrucciones para su uso: Léase Prospecto anexo.

**Uso exclusivo profesional en el ámbito Institucional.**

Evitar inhalación accidental. Usar bajo correctas condiciones de ventilación. Mantener su concentración en el aire lo más baja posible. Almacenar el frasco en posición vertical. Para evitar derrames, la tapa del frasco debe colocarse nuevamente bien asegurada después de cada uso de Sevoflurano.

Sevoflurano se ha de mantener en su envase original hasta el momento de usar. Administre Sevoflurano solamente con un vaporizador específicamente diseñado y calibrado.

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

No utilizar si el sello se encuentra roto, flojo o adulterado.

**Producto elaborado por:**

**Baxter Healthcare Corporation of Puerto Rico**

Guayana, Puerto Rico 00784 USA

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

**Representante y distribuidor en Argentina:**

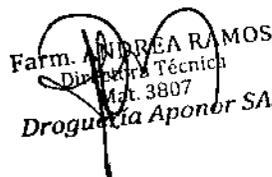
**Droguería Aponor S.A.**

Dirección: Olive 836 (S2013BMD) Rosario – Pcia. de Santa Fe – Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.134

Dirección Técnica: Farmacéutica, Andrea Inés Ramos.

  
DROGUERIA APONOR S.A.  
Lic. BRUNO ZORZOLI  
FARMACÉUTICA

  
Farm. ANDREA RAMOS  
Dirección Técnica  
Mt. 3807  
Droguería Aponor SA.

ESV

**Proyecto de prospecto**  
**SEVOFLURANO BAXTER**  
**Sevoflurano USP**

2003



Líquido para inhalación.  
Industria Estadounidense  
Venta Bajo Receta  
Uso exclusivo profesional en el ámbito institucional.

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Sevoflurano USP 100 %

**ACCION TERAPEUTICA**

Anestésico inhalatorio general halogenado  
CÓDIGO ATC: N01AB08

**DESCRIPCION**

SEVOFLURANO USP es un líquido para inhalación, volátil, claro, incoloro y estable, que contiene 100% de Sevoflurano USP; no inflamable y no explosivo administrado por vaporización, que no contiene aditivos ni estabilizantes químicos. Es de olor no acre, es miscible con alcohol, éter, cloroformo y benceno y es ligeramente soluble en agua.

Sevoflurano USP, 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.

El Sevoflurano USP, es químicamente estable cuando se almacena bajo condiciones de luz normales de acuerdo a instrucciones. No ocurre degradación de Sevoflurano USP en presencia de ácidos fuertes o calor. En contacto con absorbentes de CO<sub>2</sub>, especialmente alcalinos (p.ej. Baralyme y en menos cantidad cal sodada) dentro de la máquina de anestesia, puede sufrir una degradación.

La degradación del Sevoflurano USP es mínima, y los productos de degradación están presentes en cantidades no tóxicas y 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 USP y absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados (especialmente con absorbentes alcalinos, p. ej. Baralyme).

Existen 2 vías de degradación:

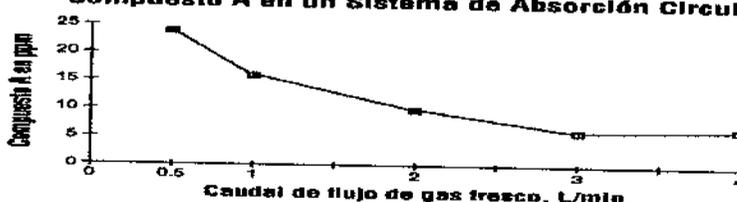
1. La primera vía de degradación, la vía de defluoración, resulta de la pérdida de fluoruro de hidrógeno y la formación de pentafluoroisopropenil-fluorometil éter (PIFE, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O), también conocido como el Compuesto A y trazas de pentafluorometoxi-isopropil-fluorometil-éter (PMFE, C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>O)

2. La segunda vía de degradación del Sevoflurano USP se da principalmente en presencia de absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados (ver al final de DESCRIPCION).

En la primera 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.

Pruebas de laboratorio demostraron que la concentración de estos productos de degradación es inversamente proporcional con el caudal de flujo de gas fresco (Figura 1).

**Figura 1: 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<sub>2</sub>, las cuales dependerán del

ESV

**DROGUERIA APONOR S.A.**  
BRUNO ZORTZ

Farm. AMORZA RAMOS  
Directora Técnica  
M. 3807  
Drogueria Aponor SA.

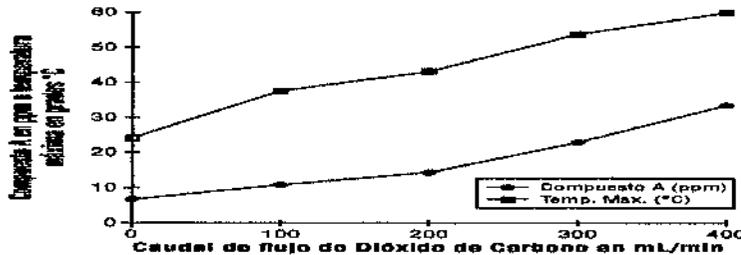
200



caudal de flujo de gas fresco en el sistema de anestesia circular, estado metabólico del paciente y ventilación.

La relación de la temperatura producida por diferentes niveles de CO<sub>2</sub> y la producción del Compuesto A se ilustra en la siguiente simulación *in vitro* donde el CO<sub>2</sub> agregado al sistema de absorción circular.

**Figura 2: Caudal de Flujo de Dióxido de carbono Vs. Compuesto A y temperatura máxima**

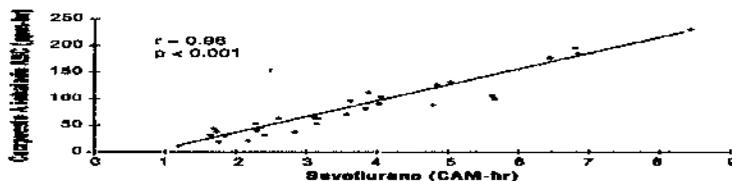


La concentración del Compuesto A en un sistema de absorción circular aumenta en función del aumento de la temperatura del absorbente de CO<sub>2</sub> y su composición (Baralyme<sup>®</sup> produce niveles más altos que la cal sodada), aumento de la temperatura corporal, aumento de la ventilación por 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 USP y la duración de la anestesia.

En un estudio clínico, en el que el Sevoflurano USP 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.

La relación entre los niveles del Compuesto A y la exposición de Sevoflurano USP se muestran en la Figura 2 a.

**Figura 2a: ppm-hr Vs. CAM-hr a un caudal de flujo de 1 L/min**



El Compuesto A ha demostrado ser nefrotóxico en ratas durante la exposición entre 1 – 3 horas. No se observó cambios histopatológicos bajo concentraciones de hasta 270 ppm en 1 hora. Se reportó una necrosis celular esporádica de las células tubulares proximales en una concentración de 114 ppm luego de una exposición de 3 horas de Compuesto A en ratas. La LC<sub>50</sub> 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.

Se llevó a cabo un experimento comparando Sevoflurano USP 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 USP 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.

A una velocidad de flujo de gas fresco de 1 l/min, las concentraciones máximas medias del Compuesto A en el circuito de anestesia en la práctica clínica son aproximadamente 20 ppm (0,002%) con cal de soda y 30 ppm (0,003 %) con Baralyme en pacientes adultos; las concentraciones medias máximas en pacientes pediátricos con cal de soda de aproximadamente la mitad de las halladas en los adultos. La más alta concentración observada en un único paciente con Baralyme fue de 61 ppm (0,0061 %) y 32 ppm (0,0032 %) con cal sodada. Los niveles de Compuesto A en las que se produce toxicidad en los seres humanos no se conoce.

ESV

DRUGUERIA APONOR S.A.  
BRUNO ZORZOLI

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
Mg 3807  
Drogueria Aponor SA

200



La segunda vía de degradación del Sevoflurano USP se produce principalmente en presencia de absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados y conduce a la disociación de Sevoflurano USP en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. HFIP está inactivo, no genotóxico, rápidamente glucoronizado y eliminado por el hígado. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Luego de la exposición a un absorbente altamente deshidratado, 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 Pentafluoromethoxi isopropilo éter (PMFE). Este compuesto puede someterse a eliminación adicional dando como resultado compuestos adicionales.

Se observaron productos de degradación del Sevoflurano USP, en el circuito respiratorio de una máquina anestésica experimental usando absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados y concentraciones máximas de Sevoflurano USP (8%) por largos períodos de tiempo ( $\geq 2$  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 CO<sub>2</sub> que contengan KOH, en los experimentos de laboratorio el resultado de la exposición del Sevoflurano a absorbentes de CO<sub>2</sub> con KOH deshidratados, Baralyme, fue la detección de niveles de degradación sustancialmente mayores.

Pruebas de laboratorio demostraron que la concentración de estos degradantes se correlaciona de manera inversa con la velocidad del flujo de gas fresco y que la degradación de Sevoflurano USP aumenta con la temperatura, la composición del absorbente de CO<sub>2</sub>, el incremento de la temperatura corporal, el aumento de la ventilación minuto al aumentar las concentraciones de Sevoflurano USP y con la duración de la anestesia.

#### INDICACIONES

Sevoflurano USP está indicado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños en cirugía hospitalaria y ambulatoria.

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Sevoflurano USP es un agente anestésico inhalatorio halogenado utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general.

La concentración alveolar mínima (CAM) de Sevoflurano, USP, en oxígeno para un adulto de 40 años de edad es de 2,1 %. La CAM de Sevoflurano, USP disminuye con la edad (VER POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción y distribución

##### Solubilidad

Debido a la baja solubilidad de Sevoflurano USP en sangre (coeficiente de partición sangre/gas a 37°C = 0,63-0,69), se requiere una cantidad mínima de Sevoflurano USP disuelto en la sangre antes de que la presión alveolar parcial se encuentre en equilibrio con la presión arterial parcial. Por lo tanto, el aumento en la concentración alveolar (F<sub>A</sub>) (al final de la inspiración) se da a un ritmo rápido hacia la concentración inspirada (F<sub>I</sub>) durante la inducción.

##### Inducción de Anestesia

En un estudio realizado en siete hombres voluntarios sanos que recibieron 70% N<sub>2</sub>O/30% O<sub>2</sub> por 30 minutos seguidos de 1% de Sevoflurano USP y 0,6% de Isoflurano USP por otros 30 minutos, resultó que la producción de F<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> fue mayor para Sevoflurano USP que para Isoflurano en todo momento.

El tiempo para alcanzar una concentración de 50% en los alveolos fue de 4-8 minutos para Isoflurano y aproximadamente, 1 minuto para Sevoflurano USP.

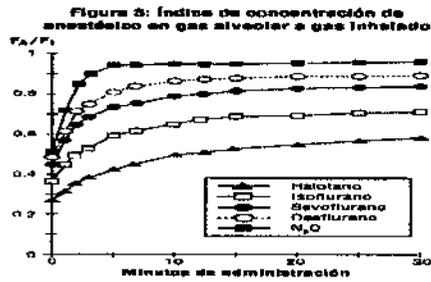
Los datos F<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> del estudio se compararon con los datos F<sub>A</sub>/F<sub>I</sub> obtenidos en otro estudio con distintos anestésicos halogenados. Cuando todos los datos se ajustaron al Isoflurano, el ingreso y distribución de Sevoflurano USP mostró ser más mayor respecto al Isoflurano y el halotano pero más menor que el Desflurano. Los resultados se describen en la figura 3.

ESV

DROGUERIA APONOR S.A.  
 C.E. BRUNA ZARZELI  
 FOLIO 3

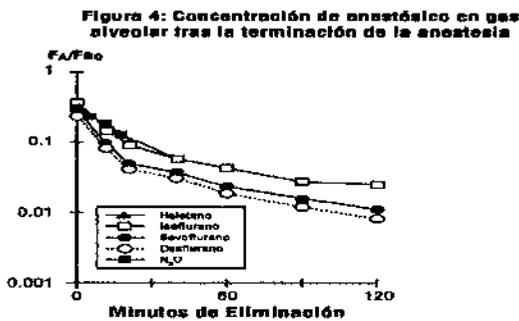
Farm. ANDREA RAMOS  
 Director Técnico  
 Mat. 3807  
 Drogueria Aponor SA.

2003



**Recuperación de la anestesia**

La baja solubilidad del Sevoflurano USP, facilita una rápida eliminación a través de los pulmones. La tasa de eliminación se cuantifica como el ritmo de variación de la concentración alveolar (final de la espiración), luego de finalizada la anestesia ( $F_A$ ), en relación a la última concentración alveolar ( $F_{A0}$ ) medida justo antes de la interrupción de la anestesia. En el estudio de voluntarios sanos descrito anteriormente, la tasa de eliminación de Sevoflurano, USP fue similar comparada a la de Desflurano, pero más rápida comparada con la de Halotano e Isoflurano. Estos resultados se representan en la Figura 4.



**Unión de proteínas**

Los efectos de Sevoflurano USP sobre el desplazamiento de los fármacos de las proteínas del suero y tejidos aún no han sido investigados. Otros anestésicos volátiles fluorados demostraron dicho desplazamiento en estudios *in vitro*. La importancia clínica de esto se desconoce. Estudios clínicos no mostraron efectos adversos cuando el Sevoflurano, USP se administra a pacientes que toman fármacos de alta unión proteica y cuyo volumen de distribución es pequeño (por ejemplo, Fenitoina).

**Metabolismo**

El Sevoflurano USP 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 USP. Estudios metabólicos *in vivo* sugieren que aproximadamente el 5% de la dosis de Sevoflurano USP es metabolizada

El Citocromo P450 2E1 es la principal isoforma identificada en el metabolismo del Sevoflurano USP, 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 USP no es inducido por barbitúricos.

Las concentraciones de fluoruro inorgánico, alcanzan su pico máximo dentro de las dos horas de finalizada la anestesia del Sevoflurano USP, y vuelven a los valores basales dentro de las 48 horas postanestesia en la mayoría de los casos (67%). La rápida y extensa eliminación pulmonar del Sevoflurano USP minimiza la cantidad de anestesia disponible para metabolizar (Figura 5)

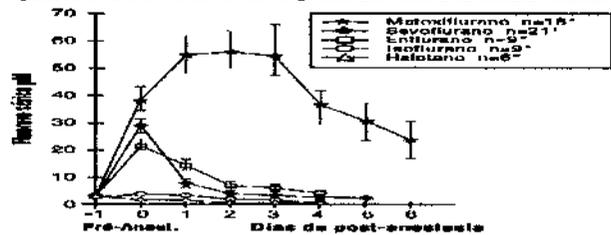
DRUGERIA APONOR S.A.  
BRUNO ZORZOLI  
FARMACIA

Farm. ANDREA RAMOS  
Dirección Técnica  
Calle 3807  
Droguería Aponor SA.

ESV

2003

Figura 3. Concentraciones Séricas de Fluoruro Inorgánico de Sevoflurano y Otros Anestésicos Volátiles



**Eliminación:**

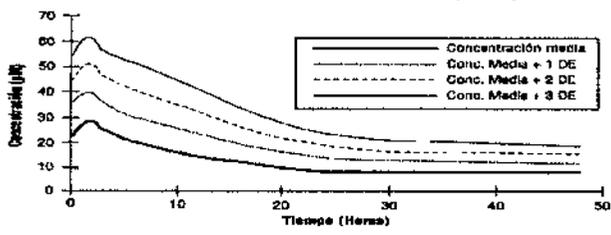
Hasta un 3,5% de la dosis de Sevoflurano USP aparece en orina como fluoruro inorgánico. Estudios sobre fluoruro indican que hasta un 50% de su eliminación no es renal (siendo el fluoruro absorbido por los huesos).

**Formación de Ión Fluoruro:**

Las concentraciones del ión fluoruro son influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración del Sevoflurano USP administrado y la composición de la mezcla de gas de anestésica. En estudios en los que la anestesia se mantuvo exclusivamente con Sevoflurano USP, por períodos de 1 a 6 horas, las concentraciones pico de fluoruro oscilaron entre 12 µM y 90 µM. Las concentraciones pico se alcanzaron dentro de las 2 horas de finalizada la anestesia, siendo después de 10 horas de menos de 25 µM (475 ng/ml) en la mayor parte de la población estudiada. 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 USP no se informó toxicidad en asociación con niveles elevados de ión fluoruro (Figura 6).

Figura 6. Concentración del ión fluoruro tras la administración de sevoflurano USP (CAM media = 1.27, Duración media = 2.06 Hrs) Concentración media del ión fluoruro (n = 48)



**Concentraciones de Fluoruro Luego de Repetidas Exposiciones en Poblaciones Especiales**

Las concentraciones de fluoruro se han medido luego de exposiciones únicas, extendidas y repetidas de Sevoflurano USP en pacientes quirúrgicos regulares y especiales, con determinación de parámetro farmacocinéticos.

En comparación con poblaciones de individuos sanos, la vida media del ión fluoruro se prolongó en pacientes con insuficiencia renal, pero no en ancianos. Un estudio en 8 pacientes con insuficiencia hepática sugiere una leve prolongación de la vida media.

En pacientes con insuficiencia renal el promedio de vida fue de aproximadamente 33 horas (rango 21 – 61 horas) comparado con un promedio de aproximadamente 21 horas (rango 10 – 48 horas) en individuos sanos. 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).

A continuación, en la tabla 1, se observan los promedios de máxima concentración de fluoruro (C<sub>máx</sub>) determinados en estudios particulares sobre poblaciones especiales.

DRUGUERO APONOR S.A.  
M. BRUNO ZORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
M. 6807  
Druguero Aponor SA.

ESV

2003



**Tabla 1: Estimaciones de Ion Fluoruro en Poblaciones Especiales Después de la Administración de Sevoflurano USP.**

	n	Edad (años)	Duración (hs)	Dosis (CAM / hs)	C <sub>max</sub> (micromoles)
<b>PACIENTES PEDIÁTRICOS</b>					
Anestésico	76	0 - 11	0,8	1,1	12,6
Sevoflurano - O <sub>2</sub>	40	1 - 11	2,2	3,0	16,0
Sevoflurano - O <sub>2</sub>	25	5 - 13	1,9	2,4	21,3
Sevoflurano / N <sub>2</sub> O	42	0 - 18	2,4	2,2	18,4
Sevoflurano / N <sub>2</sub> O	40	0 - 11	2,0	2,6	15,5
ANCIANOS	33	65 - 93	2,6	1,4	25,6
RENALES	21	28 - 83	2,5	1,0	26,1
HEPÁTICOS	6	42 - 79	3,6	2,2	30,6
OBESOS	35	24 - 73	3,0	1,7	38,0

n = número de pacientes estudiados

**Propiedades Farmacodinámicas.**

Los cambios en la profundidad de la anestesia con Sevoflurano USP sigue rápidamente los cambios en la concentración inspirada. Dentro del esquema clínico de Sevoflurano, USP se evaluaron las siguientes variables de recuperación:

- 1. Tiempo de aparición de evento desde el final del estudio:**
  - Tiempo de remoción de tubo endotraqueal (momento de extubación).
  - El tiempo necesario para el paciente que abra sus ojos como respuesta a una orden verbal (tiempo de emergencia).
  - Tiempo de respuesta a comandos simples (por ejemplo, apretar mi mano) o demuestre algún movimiento deliberado (respuesta a ubicación, orientación en el tiempo).
- 2. La recuperación de la función cognitiva y la coordinación motora se evaluó en base de:**
  - Evaluaciones psicomotoras (Digit Symbol Sustitución de prueba [DSST], Treiger Dot Test).
  - Los resultados de las mediciones subjetivas (Escala Análoga Visual [VAS]) y mediciones objetivas (Escala del Malestar por Dolor [OPDS]).
  - Tiempo de administración del primer analgésico después de la anestesia.
  - Evaluación del estado del paciente después de la anestesia.
- 3. Otros tiempos de recuperación:**
  - Tiempo para alcanzar una puntuación ≥8 en la escala de Aldrete.
  - Tiempo necesario para que el paciente sea dado de alta de la sala de recuperación, según criterio estándar en el sitio.
  - Tiempo en que el paciente pueda abandonar el hospital.
  - Tiempo en que el paciente es capaz de sentarse o estar de pie sin marearse.

Algunas de estas variables se resumen de las tablas siguientes:

**Tabla 2: Variables de inducción y recuperación en pacientes pediátricos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Halotano**

Tiempo hasta punto final (min)	Sevoflurano Media ± SEM	Halotano Media ± SEM
Inducción	2,0 ± 0,2 (n = 294)	2,7 ± 0,2 (n = 252)
Aparición	11,3 ± 0,7 (n = 293)	15,8 ± 0,8 (n = 252)
Respuesta a órdenes	13,7 ± 1,0 (n = 271)	19,3 ± 1,1 (n = 230)
Primer analgesia	52,2 ± 8,5 (n = 216)	67,6 ± 10,6 (n = 150)
Alta de recuperación	76,5 ± 2,0 (n = 292)	81,1 ± 1,9 (n = 246)

n = número de pacientes con la grabación de eventos.

**Tabla 3: Variables de recuperación en pacientes adultos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Isoflurano**

Tiempo hasta punto final (min)	Sevoflurano Media ± SEM	Isoflurano Media ± SEM
Aparición	7,7 ± 0,3 (n = 395)	9,1 ± 0,3 (n = 348)
Respuesta a la orden	8,1 ± 0,3 (n = 395)	9,7 ± 0,3 (n = 345)
Primer analgesia	42,7 ± 3,0 (n = 269)	52,9 ± 4,2 (n = 228)
Alta de recuperación	87,6 ± 5,3 (n = 244)	79,1 ± 5,2 (n = 252)

n = número de pacientes con la grabación de los eventos de recuperación.

ESV

**DROGUERIA APONOR S.A.**  
 DIRECCIÓN ZORZOLI  
 11111111

Farm. ANDREA RAMOS  
 Dirección Técnica  
 Mat 3807  
 Drogueria Aponor SA.

2008



Tabla 4: Meta-análisis para las variables de inducción y emergencia en pacientes adultos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Propofol

Parámetro (min)	Nº de Estudios	Sevoflurano media ± SEM	Propofol Media ± SEM
Media mantenimiento de exposición de anestesia	3	CAM.hr. ± 0,8 (n = 259)	7,2 mg / kg / hr. ± 2,6 (n = 258)
Inducción	1	3,1 ± 0,18 * (n = 93)	2,2 ± 0,18 ** (n = 93)
Emergencia	3	8,6 ± 0,57 (n = 255)	11,0 ± 0,57 (n = 260)
Respuesta a órdenes	3	9,9 ± 0,60 (n = 257)	12,1 ± 0,60 (n = 260)
Primera analgesia	3	43,8 ± 3,79 (n = 177)	57,9 ± 3,68 (n = 179)
Alta de recuperación	3	116,0 ± 4,15 (n = 257)	115,6 ± 3,98 (n = 261)

\*Inducción de Propofol de un grupo Sevoflurano = media de 178,8 ± 72,5 mg SD (n = 165)

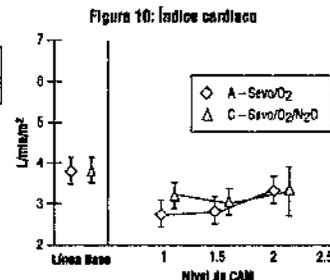
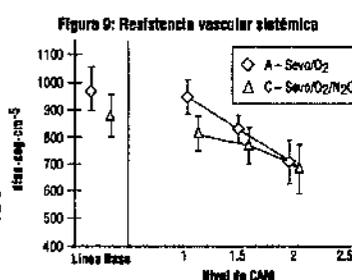
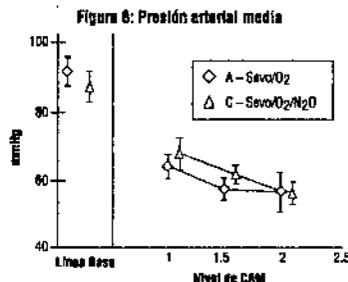
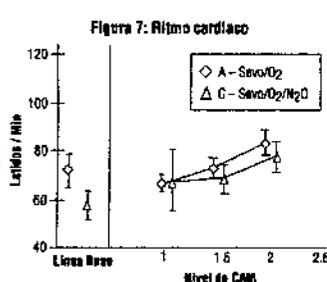
\*\*Inducción de Propofol de todos los grupos de Propofol = media de 170,2 ± 60,6 mg SD (n = 245)

n = número de pacientes con registro de eventos

**Efectos cardiovasculares**

Se realizó un estudio en 14 voluntarios sanos (18-35 años) por el cual se comparó Sevoflurano- O<sub>2</sub> (Sevo/O<sub>2</sub>) con Sevoflurano - N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (Sevo/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>) durante 7 horas de la anestesia.

Durante la ventilación controlada, los parámetros hemodinámicos medidos se muestra en las Figuras 7 a 10:



Sevoflurano USP actúa como depresor cardíaco según la dosis. Sevoflurano USP, no provoca aumento en ritmo cardíaco en dosis menores a 2 CAM.

Un estudio de investigación del efecto arritmogénico del Sevoflurano USP inducido por la Epinefrina contra el Isoflurano en pacientes adultos sometidos a hipofisectomía transesfenoidal, demostró que la dosis umbral de Epinefrina (es decir, la dosis con la cual se observó el primer signo de arritmia) produciendo arritmias ventriculares múltiples fue de 5 mcg / kg con tanto Sevoflurano USP como con Isoflurano.

En consecuencia, la interacción de Sevoflurano USP con Epinefrina parece ser igual a la observada con Isoflurano.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

Sevoflurano, USP se administró a un total de 3185 pacientes.

Los tipos de pacientes se resumen de la siguiente tabla:

ESV

**DRUGERIA APONOR S.A.**  
**BRUNO TORZOLA**  
 Gerente

Farm. ANITA RAMOS  
 Directora Técnica  
 Mar. 1907  
 Droguería Aponor SA.

2003



**Tabla 5 : Pacientes que recibieron Sevoflurano, USP en Estudios Clínicos**

Tipo de pacientes	Número	Estudiado
<b>Adultos</b>	2223	
Parto por cesárea		29
Problemas cardiovasculares y en riesgo de isquemia de miocardio		246
Neuroquirúrgico		22
Insuficiencia hepática		8
Insuficiencia renal		35
<b>Pediátricos</b>	962	

La experiencia clínica con estos pacientes se describe a continuación

**ANESTESIA PARA ADULTOS**

La eficacia de Sevoflurano USP en comparación al Isoflurano, Enflurano y Propofol se investigó en 3 pacientes ambulatorios y 25 estudios con internación que incluyeron 3591 pacientes adultos. El Sevoflurano USP se encontró que era comparable al Isoflurano, Enflurano y Propofol para el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos.

Los pacientes que recibieron Sevoflurano USP demostraron recuperarse en periodos más cortos respecto a ciertos eventos (extubación, respuesta a orden y orientación) que aquellos que recibieron Isoflurano o Propofol.

Inducción por máscara

Sevoflurano USP tiene un olor no ocre y no causa irritabilidad respiratoria. Es aplicable en inducción por máscara en adultos. En 196 pacientes, la inducción por máscara resultó suave y rápida, con complicaciones que aparecieron con la siguiente frecuencia: tos, 6%, apnea 6%, agitación 6%, laringospasmo 5%.

Cirugía ambulatoria

En dos estudios que incluyeron 786 pacientes adultos con ASA (riesgo anestésico) Clase I, II, III (de 18 a 84 años) se comparó el uso de Sevoflurano USP se comparó con Isoflurano y Propofol para el mantenimiento de anestesia complementado N<sub>2</sub>O. Se observaron tiempos más cortos de emergencia y respuesta a órdenes (estadísticamente significativas) con Sevoflurano USP comparado con Isoflurano y Propofol

**Tabla 6: Parámetros de Recuperación en dos Estudios Quirúrgicos de Pacientes Ambulatorios  
Media de Mínimos Cuadrados ± SEM**

	Sevoflurano/N2O	Isoflurano/N2O	Sevoflurano/N2O	Propofol/N2O
Mantenimiento de exposición de Anestesia	0.64 ± 0.03	0.66 ± 0.03	0.8 ± 0.5	7.3 ± 2.3
media ± SD	MAC • hr (n = 245)	MAC • hr (n = 249)	MAC • hr (n = 166)	mg / kg / hr (n = 166)
Tiempo de emergencia (min)	8,2 ± 0,4 (n = 246)	9,3 ± 0,3 (n = 251)	8,3 ± 0,7 (n = 137)	10,4 ± 0,7 (n = 142)
Tiempo de Respuesta Comandos (min)	8,5 ± 0,4 (n = 246)	9,8 ± 0,4 (n = 248)	9,1 ± 0,7 (n = 139)	11,5 ± 0,7 (n = 143)
Tiempo de primer Analgesia (min)	45.9 ± 4.7 (n = 160)	59.1 ± 6.0 (n = 252)	46.1 ± 5.4 (n = 83)	60.0 ± 4.7 (n = 88)
Tiempo de salida del área de recuperación (min)	87,6 ± 5,3 (n = 244)	79,1 ± 5,2 (n = 252)	103,1 ± 3,8 (n = 139)	105,1 ± 3,7 (n = 143)

ESV

**DRUGS APONOR S.A.**  
Lic. BRUNO CORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
M. 1807  
Drogueira Aponor SA.

2003

**Cirugía hospitalaria**

En dos estudios multicéntricos que incluyeron 741 pacientes adultos con ASA (riesgo anestésico Clase II, III (de 18 a 92 años) se comparó el uso de Sevoflurano USP con el uso de Isoflurano y Propofol para mantenimiento de anestesia suplementado con N<sub>2</sub>O. Se observaron tiempos (estadísticamente significativas) más cortos de emergencia, respuesta a órdenes y primera analgesia (post-anestesia) con Sevoflurano USP que con Isoflurano y Propofol.

Tabla 7: Parámetros de Recuperación en dos Estudios Quirúrgicos de Pacientes Hospitalizados				
Media de Mínimos Cuadrados ± SEM				
	Sevoflurano/N2O	Isoflurano/N2O	Sevoflurano/N2O	Propofol/N2O
Mantenimiento de exposición de Anestesia	1,27 ± 0.05	1.58 ± 0.06	1.43 ± 0.94	70 ± 2.9
media ± SD	CAM • hr (n = 271)	CAM • hr (n = 282)	CAM • hr (n = 93)	mg / kg / hr (n = 92)
Tiempo de emergencia (min)	11,0 ± 0,6 (n = 270)	16,4 ± 0,6 (n = 281)	8,8 ± 1,2 (n = 92)	13,2 ± 1,2 (n = 92)
Tiempo de Respuesta Comandos (min)	12,8 ± 0,7 (n = 270)	18,4 ± 0,7 (n = 281)	11,0 ± 1,2 (n = 92)	14,4 ± 1,21 (n = 911)
Tiempo de primer Analgesia (min)	46.1 ± 3.0 (n = 233)	55.4 ± 3.2 (n = 242)	37,8 ± 3.3 (n = 82)	49.2 ± 3.3 (n = 79)
Tiempo de salida del área de recuperación (min)	139,2 ± 15,6 (n = 268)	165,9 ± 16,3 (n = 282)	148,4 ± 8.9 (n = 92)	141,4 ± 8,9 (n = 92)

**ANESTESIA PARA NIÑOS**

La concentración de Sevoflurano USP necesaria para el mantenimiento de la anestesia general depende de la edad (ver **POSOLOGÍA**). Se utilizó Sevoflurano USP o Halotano para anestesiarse a 1620 pacientes pediátricos entre 1 día y 18 años, con ASA Clase I o II (948 recibieron Sevoflurano USP, 672 Halotano). En un estudio que incluyó a 90 niños no existió disminución clínicamente significativa en el ritmo cardíaco en comparación con valores de pacientes despiertos en 1 CAM.

La presión arterial sistólica se redujo 15-20% comparada con los valores de pacientes despiertos tras la administración de 1 CAM de Sevoflurano USP; sin embargo, no se observaron casos de hipotensión clínicamente significativa que requiera una intervención médica. La incidencia general de bradicardia [más de 20 latidos/min por debajo del valor normal (80 latidos/min)] en estudios comparativos fue del 3% para el Sevoflurano USP y 7% para Halotano. Los pacientes que recibieron Sevoflurano USP llegaron un poco antes al tiempo de emergencia (12 minutos contra 19 minutos) y tuvieron una incidencia mayor a la agitación post-anestesia (14% contra 10%).

Sevoflurano USP (n=91) se comparó con Halotano (n=89) en un estudio unicéntrico de paliación de enfermedad cardíaca congénita. El rango etario fue de 9 días a 11,8 años, con Clase II, III, y IV ASA (18%, 68% y 13% respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a las medidas de resultado primarias: descompensación cardiovascular y desaturación arterial severa.

Los datos de eventos adversos estuvieron limitados a las variables de resultados del estudio recolectados durante la cirugía y antes de la implantación del bypass cardiopulmonar.

**Inducción por máscara**

Sevoflurano USP tiene un olor no ocre y no causa irritabilidad respiratoria. Es aplicable en inducción por máscara en pacientes pediátricos. En estudios controlados con inducción por máscara aparecieron eventos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

ESV

**DRUGNERIA APONOR S.A.**  
Lic. BRUNO ZORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
M.T. 3807  
Drugneria Aponor SA.

Tabla 8: Incidencia de Pediatría de inducción Eventos

	Sevoflurano (n=836)	Halotano (n=660)
Agitación	14%	11%
Tos	6%	10%
Apnea	5%	6%
Secreciones	3%	3%
Laringoespasmo	2%	2%
Broncoespasmo	< 1%	0%

Cirugía ambulatoria

Sevoflurano USP (n=518) se comparó con Halotano (n=382) para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos ambulatorios. Todos los pacientes recibieron N<sub>2</sub>O y muchos de ellos recibieron Fentanilo, Midazolam, Bupivacaína o Lidocaína. El tiempo para dejar la unidad de cuidados post-anestesia fue similar entre las dos drogas (ver PROPIEDADES FARMACOLOGICAS y REACCIONES ADVERSAS).

Cirugía cardiovascular

Bypass de Arteria Coronaria con Injerto BAC (CABG)

Sevoflurano USP se comparó con Isoflurano como complemento a opioides en un estudio multicentro de 273 pacientes cardíacos sometidos a cirugía BAC. La inducción de la anestesia se realizó con Midazolam (0,1 a 0,3 mg / kg), Vecuronio (0,1 a 0,2 mg / kg) y Fentanilo (5-15 mcg / kg). Tanto Isoflurano como Sevoflurano, USP se administraron a partir del momento de la pérdida de la conciencia en dosis de 1,0 CAM y con aumento hasta el comienzo del Bypass cardiopulmonar a un máximo de 2,0 CAM. La dosis total de Fentanilo no excedió de 25 mcg / kg. La dosis CAM promedio fue 0,49 para Sevoflurano USP y 0,53 para Isoflurano. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en hemodinamia, uso cardíaco de la droga o incidencia isquémica. El resultado también fue equivalente. En este pequeño estudio multicéntrico Sevoflurano USP parece ser tan efectivo y seguro como Isoflurano como complemento a anestésicos opioides en cirugía de Bypass de Arteria Coronaria con Injerto.

Cirugía no cardíaca con riesgo de isquemia de miocárdio

Sevoflurano-N<sub>2</sub>O se comparó con Isoflurano-N<sub>2</sub>O para el mantenimiento de anestesia en un estudio multicéntrico de 214 pacientes de 40-87 años con riesgo leve a moderado de isquemia de miocardio y que fueron sometidos a cirugía no cardíaca programada. Un 46% de las cirugías fue del tipo cardiovascular, y el resto se dividió en procedimientos quirúrgicos gastrointestinales, músculo-esquelético y otros. El tiempo promedio de duración de las cirugías fue de menos de 2 horas. La inducción de la anestesia general se realizó con Tiopental (2-5 mg / kg) y Fentanilo (1-5 mcg / kg). También se administró Vecuronio (0,1 a 0,2 mg / kg) para facilitar la intubación, la relajación muscular o la inmovilidad durante cirugía. La dosis media CAM fue de 0,49 para ambos anestésicos. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos de anestésicos en hemodinámica intraquirúrgica, uso cardioactivo de la droga o incidencia isquémica; aunque con respecto a esta última sólo se pudo realizar el seguimiento en 83 y 85 pacientes de los grupos de Sevoflurano USP e Isoflurano, respectivamente. El resultado también fue equivalente en cuanto a eventos adversos, muerte e infarto de miocardio postquirúrgico. Dentro de los límites de este pequeño estudio multicéntrico en pacientes con riesgo de leve a moderado durante la isquemia miocárdica, Sevoflurano USP resultó un equivalente satisfactorio al Isoflurano como anestésico inhalatorio complementario a drogas intravenosas.

CESÁREA

Sevoflurano USP (n=29) se comparó con Isoflurano (n = 27) en pacientes con Clase I o II ASA para el mantenimiento de la anestesia durante la cesárea. Se registraron evaluaciones y eventos de recuperación á los recién nacidos. Con ambos anestésicos, la puntuación Apgar promedió 8 y 9 al minuto 1 y 5 minutos, respectivamente.

El uso de Sevoflurano USP como parte de la anestesia general durante la cesárea programada no produjo efectos adversos tanto en la madre como en el recién nacido. No existieron diferencias entre Sevoflurano, USP e Isoflurano respecto al efecto sobre el recién nacido según las puntuaciones Apgar y NACS (puntuación de la capacidad neurológica y de adaptación) (media = 29,5). La seguridad de Sevoflurano USP durante el trabajo de parto y el parto vaginal no se ha evaluado.

ESV

DROGUERIA APONOR S.A.  
C.S. BRUNO ZARZOLI  
PRINCIPAL

Farm. ANA MARIA RAMOS  
Bióloga Técnica  
Mat. 3807  
Drogueria Aponor SA.

2003



## NEUROCIRUGÍA

Se realizaron tres estudios en donde se comparó Sevoflurano USP e Isoflurano para el mantenimiento de la anestesia en neurocirugías. En uno de los estudios que incluyó 20 pacientes, no existió diferencia entre los dos anestésicos en cuanto a la recuperación de la anestesia. Se administró Sevoflurano USP e Isoflurano a 22 pacientes en dos estudios que presentaban presión intracraneana (PIC). No existió diferencia entre ambos anestésicos en cuanto a la respuesta de PIC a la inhalación de dosis de 0,5, 1,0, y 1,5 CAM de anestesia con Fentanilo-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>. Durante la hiperventilación progresiva de PaCO<sub>2</sub>=40 a PaCO<sub>2</sub>=30, la respuesta de PIC a la hipocarbía se mantuvo tanto con Sevoflurano USP, tanto a dosis de 0,5 como a 1,0 CAM. En pacientes con riesgo de aumento de la PIC, la administración de Sevoflurano USP debe realizarse conjuntamente con maniobras de reducción de la PIC, tal como la hiperventilación.

## DISFUNCIÓN HEPÁTICA

La seguridad de Sevoflurano USP e Isoflurano se comparó en un estudio multicéntrico (dos sitios) que incluyó 16 pacientes con disfunción hepática de leve a moderada y cuya función hepatocelular se examinó mediante el ensayo de MEGX. Todos los pacientes recibieron Propofol (1- 3 mg / kg) o Tiopental (2-7 mg / kg) intravenoso para la inducción y Succinilcolina, Vecuronio, Atracurio para la intubación. Sevoflurano USP e Isoflurano se administraron tanto en O<sub>2</sub> 100% como N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> hasta 70%, sin registro de evento adverso en la función hepática.

El nivel de fluoruro inorgánico en suero no excedió 45 µM/L, aunque los pacientes que recibieron Sevoflurano USP tuvieron una exposición terminal prolongada de fluoruro, según lo demostró la vida media del fluoruro inorgánico, en comparación en aquellos pacientes cuya función hepática era normal (23 horas contra 10-48 horas).

## DISFUNCIÓN RENAL

Sevoflurano USP se evaluó en pacientes con insuficiencia renal con valores de creatinina sérica basal > 1,5 mg/dL. Sevoflurano USP, se administró a 14 pacientes y se comparó con Isoflurano administrado a 12 pacientes.

En otro estudio, 21 pacientes que recibieron Sevoflurano USP se compararon con 20 pacientes que recibieron Enflurano. Los niveles de creatinina aumentaron en un 7% en pacientes que recibieron Sevoflurano USP, 8% en pacientes que recibieron Isoflurano y 10% en pacientes que recibieron Enflurano. Dado el insuficiente número de pacientes con insuficiencia renal en el estudio (creatinina sérica basal mayor que 1,5 mg/dL), la seguridad de la administración de Sevoflurano USP en este grupo no ha sido aún establecida por completo. Por lo tanto, Sevoflurano USP se debe utilizar con precaución en pacientes con esta patología (ver **ADVERTENCIAS**).

## POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Uso exclusivo profesional en el ámbito institucional

Debe haber disponibles instalaciones para el mantenimiento de la vía aérea del paciente, ventilación artificial, oxígeno adicional y reanimación circulatoria.

Dada la rápida alteración del nivel de la anestesia, sólo deben utilizarse vaporizadores que produzcan concentraciones predecibles de Sevoflurano USP. La concentración de Sevoflurano USP que se emite de un vaporizador durante la anestesia debe conocerse. Esto se logra mediante el uso de un vaporizador especialmente calibrado para el Sevoflurano USP. La administración de la anestesia general debe individualizarse de acuerdo a la respuesta del paciente.

### Llenado de Vaporizadores

Utilizar un adaptador apropiado, cuando se llena el vaporizador con Sevoflurano USP.

### Reemplazo de absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados

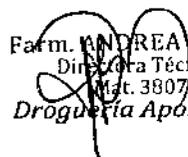
Si existe la sospecha de que el absorbente de CO<sub>2</sub> puede estar deshidratado, entonces debe ser reemplazado. La reacción exotérmica que se produce con Sevoflurano USP y absorbentes de CO<sub>2</sub> se incrementa cuando el absorbente de CO<sub>2</sub> se deshidrata, por ejemplo después de un período prolongado de flujo de gas seco a través de los recipientes del absorbente de CO<sub>2</sub> (ver **PRECAUCIONES**).

### Medicación pre-quirúrgica

No existe medicación pre-quirúrgica indicada o contraindicada con el uso de Sevoflurano USP. Queda a disposición del anestesista la decisión de administrar o no alguna medicación previa a la cirugía.

ESV

  
 DROGUERÍA APÓNOR S.A.  
 Lic. BRUNA ZURZOLI  
 PRESIDENTE

  
 Farm. ANDREA RAMOS  
 Dirección Técnica  
 Mat. 3807  
 Droguería Apónor SA.

2003



**Inducción**

Sevoflurano USP tiene un olor no penetrante y no provoca irritación respiratoria; es apto para la inducción por máscara para niños y adultos.

**Mantenimiento**

Los niveles quirúrgicos de la anestesia se alcanzan con concentraciones de 0,5-3 % de Sevoflurano USP, con o sin el uso concomitante de óxido nitroso. Sevoflurano USP se puede administrar con cualquier tipo de circuito anestésico.

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

CAM		
Edad de los pacientes (años)	Sevoflurano en O <sub>2</sub>	Sevoflurano en 65% N <sub>2</sub> O / 35% de O <sub>2</sub>
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% N<sub>2</sub>O / 40% O<sub>2</sub>.

**Seguridad y Manipulación.**

Cuidado Ocupacional: No hay límite en la exposición del trabajo específico para Sevoflurano USP. Sin embargo, el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional recomendó un límite promedio de carga horaria de 8 hs de 2 ppm de agentes anestésicos halogenados en general (0.5 ppm cuando se acopla con la exposición de N<sub>2</sub>O) las reacciones de hipersensibilidad (manifestadas con reacción anafiláctica, disnea, sibilancias, rash, dermatitis por contacto, cara inflamada, incomodidad en el pecho), dolor de cabeza y elevación de enzimas del hígado se informaron en personas con exposiciones ocupacional a anestésicos de inhalación.

**CONTRAINDICACIONES**

Sevoflurano USP no debe usarse:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al Sevoflurano USP, los anestésicos halogenados
- En pacientes con sensibilidad conocida o sospechada a la hipertermia maligna.

**ADVERTENCIAS**

Los datos recolectados de los estudios clínicos controlados en pacientes y animales sugieren que existe potencial de daño renal que se supone es debida al Compuesto A. Estos estudios que el Sevoflurano USP administrado durante más de 2 horas CAM y a una tasa de flujo de gas < 2 l/min pueden estar asociados a proteinuria y glucosuria

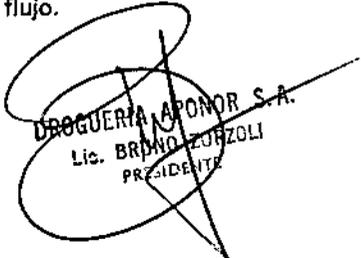
Aunque no se ha establecido el nivel de exposición al Compuesto A que debe existir para que se produzca la nefrotoxicidad clínica, es prudente considerar todos los factores que llevan a la exposición en los seres humanos del Compuesto A, especialmente la duración de la exposición, la tasa de flujo de gas fresco, y la concentración de Sevoflurano USP.

A los efectos de minimizar la exposición al Compuesto A del Sevoflurano USP, los niveles de flujo de gas fresco no debe exceder 1 a < 2 l/min en 2 horas CAM. Un flujo de gas fresco < 1 l/min no es recomendado.

En vista de la limitada experiencia en la administración de Sevoflurano USP a pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl) la seguridad en estos pacientes no ha sido establecida.

Sevoflurano, USP puede estar asociado con glucosuria y proteinuria cuando se utiliza por períodos largos a bajos niveles de flujo.

ESV

  
 DROGUERIA APONOR S.A.  
 Lic. BRUNO ZORZOLI  
 PRESIDENTE

  
 Farm. ANDREA RAMOS  
 Directora Técnica  
 Mat. 1807  
 Drogueria Aponor SA.

2003



La seguridad del Sevoflurano USP a bajos niveles de flujo se evaluó en pacientes con insuficiencia renal prequirúrgica. Un estudio comparó Sevoflurano, USP (N = 98) con un control activo (N = 90) que se administro por un tiempo  $\geq 2$  horas con un flujo de gas fresco de  $\leq 1$  l/min, un paciente del grupo de Sevoflurano USP desarrolló, mediante criterios de estudio definidos (Hou.et al.) además de glucosuria y proteinuria, un aumento en la creatinina sérica.

Dicho paciente recibió Sevoflurano USP a un flujo de gas fresco de  $\leq 800$  ml/min. Siguiendo el mismo criterio, no se encontraron pacientes con altos niveles séricos de creatinina en el grupo control.

Sevoflurano USP puede presentar mayor riesgo en pacientes con conocida sensibilidad a agentes anestésicos halogenados volátiles. No es recomendado el uso conjunto de Sevoflurano, USP con KOH con absorbentes de CO<sub>2</sub>.

Los pacientes deben ser advertidos que el rendimiento de las actividades que requieren concentración (conducir, operar maquinarias) puede verse afectado por un tiempo luego de la anestesia.

Hipertermia Maligna

En pacientes susceptibles, la inhalación de anestésicos potentes, como Sevoflurano USP puede provocar un estado hipermetabólico músculo-esquelético que lleva a un requerimiento 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 síntomas pueden aparecer también durante una leve anestesia: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia. Se ha reportado desenlace fatal de hipertermia maligna con Sevoflurano USP

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, por lo que se debe monitorear el flujo de orina.

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

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, latente como manifestada, en particular distrofia muscular de Duchenne, parecen ser 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 USP. La mayoría 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 a 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 posteriormente, la evaluación de enfermedad neuromuscular latente.

**PRECAUCIONES**

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento en la concentración de Sevoflurano USP produce una disminución en la presión arterial que se relaciona con la dosis.

Debido a la insolubilidad del Sevoflurano USP 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 USP inspirado.

Se ha informado de casos aislados de convulsiones relacionadas al uso de Sevoflurano USP. (Ver **PRECAUCIONES Uso Pediátrico y REACCIONES ADVERSAS**).

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

ESV

DRUGERÍA APONOR S.A.  
Lic. BRUNO ZARZOLI  
PRESIDENTE

FARM. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
Mat. 3107  
Droguería Aponor SA.

2003



### Función hepática

Han sido reportados con Sevoflurano USP 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 USP 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 período corto de tiempo tienen un mayor riesgo de sufrir daño hepático.

### Riesgos Asociados a Absorbentes de CO<sub>2</sub>

Sevoflurano, USP puede sufrir degradación bajo ciertas condiciones al entrar en contacto con absorbentes de CO<sub>2</sub> alcalino dentro de la máquina de anestesia.

Sevoflurano, USP no debe ser usado con absorbentes de CO<sub>2</sub> deshidratados.

No se recomienda el uso de absorbentes de CO<sub>2</sub> que contienen hidróxido de potasio con Sevoflurano USP.

Cuando se sospecha que el absorbente de CO<sub>2</sub> puede estar deshidratado, debe ser reemplazado antes de comenzar la administración de Sevoflurano USP. El color de la mayoría de los absorbentes de CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> deben ser reemplazados regularmente independientemente del color, de acuerdo a las directrices actuales para el uso de equipos de anestesiología.

### 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

Sevoflurano USP 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 USP 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 USP en ensayos clínicos controlados en pacientes de 1 a 18 años.

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

#### 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 USP para la inducción de la anestesia. La relación con Sevoflurano USP es incierta.

DROGUERIA APONOR S.A.  
LIC. BRUNO FORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
Tel. 3807  
Drogueria Aponor SA.

ESV

2003



Síndrome de Down

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

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 USP 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.

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

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (manifestada 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 USP.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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 USP es compatible con la administración de barbitúricos, propofol y otros anestésicos intravenosos de uso común.

Benzodiacepinas y Opiodes:

Se espera que las benzodiacepinas y los opiodes reduzcan la CAM del Sevoflurano USP. La administración de Sevoflurano USP 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 USP pueden conducir a una calda 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 USP cuando se lo administra en combinación con óxido nítrico. Usando 50% de N<sub>2</sub>O, el requerimiento posológico equivalente a la CAM se reduce 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 USP 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 USP los ajustes posológicos relacionados con estos relajantes musculares son similares a los requeridos con Isoflurano.

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

La reducción de la dosis de los agentes bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia puede producir un retraso en las condiciones óptimas para la intubación endotraqueal, una relajación muscular inadecuada debido a que la potenciación de los relajantes musculares se observan a los pocos minutos de comenzar la administración de Sevoflurano USP..

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 N<sub>2</sub>O / opioide. La administración de dosis complementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

ESV

DROGUERIA APONOR S.A.  
Luis BRUNO ZORBOLI  
PRESIDENTE

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

2003



Epinefrina/Adrenalina

Sevoflurano USP 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 USP y productos simpaticomiméticos de acción indirecta (anfetaminas, efedrina).

Betabloqueantes

Es posible que el Sevoflurano USP 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 USP al mismo tiempo.

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**

**Embarazo Categoría B.**

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y en conejos a dosis hasta de 1 CAM sin absorbente de CO<sub>2</sub> las cuales no han revelado evidencia de deterioro de la fecundidad ni de daños al feto debido a Sevoflurano USP 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.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad de desarrollo y reproductora con Sevoflurano USP en animales en la presencia de álcalis potentes (es decir, degradación de Sevoflurano USP 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 USP sólo debería usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Se ha utilizado Sevoflurano USP como parte de la anestesia general para cesárea programada.

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

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

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

**Uso geriátrico.**

La CAM disminuye con el aumento de la edad. La concentración promedio de Sevoflurano USP para alcanzar la CAM en una persona de 80 años es aproximadamente el 50% de la requerida para una persona de 20 años.

**Uso Pediátrico.**

La inducción y mantenimiento de la anestesia general con Sevoflurano USP se establecieron en pruebas clínicas controladas en pacientes pediátricos de 1 a 8 años de edad. Sevoflurano USP tiene un olor no acre y es adecuado para inducción por máscara en pacientes pediátricos. La concentración de Sevoflurano USP requerida para el mantenimiento de la anestesia general también es dependiente de la

ESV

DROGUERIA APONOR S.A.  
LTC. BRUNO ZORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
Mpt. 3907  
Drogueria Aponor SA.

2003



edad. Cuando se usa en combinación con Oxido Nitroso la dosis CAM equivalente al Sevoflurano USP debería reducirse para pacientes pediátricos.

No se ha determinado la CAM en lactantes prematuros para las recomendaciones en pacientes pediátricos de 1 día de edad y más grandes. El uso de Sevoflurano USP se asoció con convulsiones. La mayoría de ellas ocurrieron en niños y adultos jóvenes desde 2 meses de edad, la mayoría de ellos sin predisposición a factores de riesgo. No debe hacerse un juicio clínico cuando se utiliza Sevoflurano USP en pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

### INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

#### Carcinogenicidad y Mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad tanto para el Sevoflurano USP como para el Compuesto A. No se notaron efectos mutagénicos del Sevoflurano USP en el Test de Ames, Ensayos de mutagenicidad del linfoma de ratones, Ensayo de cultivo de linfocitos humanos, Ensayos de transformación de 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 Hámster 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.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos

Las siguientes reacciones adversas derivaron de ensayos clínicos controlados de pacientes adultos y pediátricos expuestos a Sevoflurano USP. 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 USP fueron náuseas y vómitos.

Reacciones adversas en Estudios Clínicos						
Clasificación de Sistemas de Órganos (SOC)	Término preferido MedDRA	Frecuencia período de inducción		Frecuencia período de mantenimiento o emergencia <sup>a</sup>	Frecuencia todos los Períodos Anestésicos	
		Adultos	Pediátricos	Todos los pacientes	Todos los pacientes	
		US N= 118	US N= 507	US N= 2906	US <sup>a</sup> N= 2906	UK <sup>b</sup> N= 3200
Desórdenes sanguíneos y linfáticos	Trombocitopenia	-	-	-	<1%	-
	Leucocitosis	-	-	-	<1%	Poco Común
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Hiper glucemia	-	-	-	<1%	-
	Glucemia normal	-	-	-	-	Común
	Hipofosfatemia	-	-	-	<1%	-
Desórdenes del Sistema Nervioso	Agitación	7%	15% <sup>c</sup>	9%	-	Común <sup>d</sup>
	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	Bloques	-	-	-	<1%	Poco

ESV

DRUGGERIA APONOR S.A.  
JULIO ARDINO ZORZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
TEL 3807  
Drogueira Aponor SA.

2003

cardíacos	atrioventricular completo					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 Vasculares	Hipotensión	4%	4%	11%		Muy Común
	Hipertensión	-	-	2%		Común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	Apnea	-	2%	-	<1%	Poco Común
	Laringospasmo	8%	3% <sup>c</sup>	2%		Común
	Obstrucción de vías aéreas	8%	-	-		-
	Retención de Respiración	5%	5% <sup>c</sup>	2%		-
	Broncoespasmo	-	- <sup>c</sup>	-	<1%	-
	Hipoxia	-	-	-	<1%	Poco Común
	Hipoventilación	-	-	-	<1%	-
	Disnea	-	-	-	<1%	-
	Estridor	-	-	-	<1%	-
	Sibilancias	-	-	-	<1%	-
	Tos	5%	5% <sup>c</sup>	11%		Muy Común
	Hiperventilación	-	-	-	<1%	-
Faringitis	-	-	-	<1%	-	
Hipo	-	-	-	<1%	-	
Aumento de esputo	-	-	-	<1%	-	
Desórdenes gastrointestinales	Vómitos	-	-	18%		Muy Común
	Náuseas	-	-	25%		Muy Común
	Hipersecreción salival	-	2% <sup>c</sup>	4%		Común
	Alteración del gusto	-	-	-	<1%	-
	Sequedad bucal	-	-	-	<1%	-
Desórdenes Hepatobiliares	Aumento de Alanina aminotransferasa	-	-	-	<1%	Poco Común

ESV

DRUGERIA APOHOR S.A.  
Lic. BRUNO TURZOLI  
PRESIDENTE

Farm. ANDREA RAMOS  
Directora Técnica  
Mat. 3807  
Drugaria Apohor SA.



**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 Mediástinos**

Depresión respiratoria

**Trastornos Gastrointestinales**

Pancreatitis

**Trastornos Hepatobiliares**

Insuficiencia hepática, Necrosis hepática, Hepatitis, Ictericia

**Trastornos Músculo esqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseos**

Rabdomiólisis, Rigidez muscular

**Trastornos Renales y Urinarios**

Insuficiencia renal, Nefritis túbulo intersticial

**Trastornos Generales y Condiciones de Lugar de Administración**

Edema

**Hallazgos de Laboratorio**

Elevaciones transitorias en la glucosa, test de función de hígado y recuento de glóbulos blancos.

**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 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 usarlo.

La tapa del frasco debe colocarse nuevamente bien asegurada después de cada uso de Sevoflurano USP.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



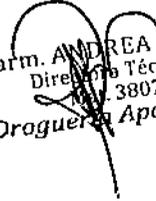
2003

Elaborado por:  
Baxter Healthcare of Puerto Rico.  
Guayana, Puerto Rico 00784 USA

Representado y distribuido en Argentina:  
Droguería Aponor S.A.  
Olive 836 (S2013BMD) Rosario – Pcia. Santa Fe – Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 54.134  
Dirección Técnica: Farm. Andrea Inés Ramos Fecha última revisión:   /  /    
PI460-220-13

  
DROGUERÍA APONOR S.A.  
Dr. BRUNO ZORZOLI  
PRESIDENTE

  
Farm. ANDREA RAMOS  
Dirección Técnica  
Nº 3807  
Droguería Aponor SA.

ESV