



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

DISPOSICIÓN N° **3700**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021701-09-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4° de dicho Decreto ).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.



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

DISPOSICIÓN N° **3700**

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*

*A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N°

**3700**

especialidad medicinal de nombre comercial SEVOMAX y nombre/s genérico/s SEVOFLURANO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia



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

DISPOSICIÓN N° **3700**

autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021701-09-8

DISPOSICIÓN N°:

3700

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**3700**

Nombre comercial: SEVOMAX

Nombre/s genérico/s: SEVOFLURANO

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MINRAD INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 3950, SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM,  
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CARHUE 1096, CIUDAD  
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a  
continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR.

Nombre Comercial: SEVOMAX 250 ML.

Clasificación ATC: N01AB08

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE  
LA ANESTESIA GENERAL EN ADULTOS Y NIÑOS EN CASOS DE CIRUGIA  
HOSPITALARIA Y AMBULATORIA.



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

Concentración/es: 250 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 250 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA.

Envase/s Primario/s: FRASCO COLOR AMBAR.

Presentación: 1, 6 y 12 FRASCOS CON 250 ML.

Contenido por unidad de venta: 1, 6 y 12 FRASCOS CON 250 ML.

Período de vida Útil: 48 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA. USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS .


Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MINRAD INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 3950, SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CARHUE 1096, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

**3700**

  
DR. CARLOS CHIAVE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**

*Secretaría de Políticas,*

*Regulación e Institutos*


*A.N.M.A.T.*

ANEXO II

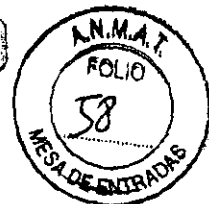
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3700**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

3780



PROYECTO DE ROTULO

**SEVOMAX  
SEVOFLUORANO  
ANESTÉSICO INHALATORIO 100%**

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE  
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 1, 6 y 12 frascos color  
ámbar con 250ml.

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Fórmula:

Cada frasco contiene:

Sevofluorano líquido            250    ml.

No contiene aditivos ni estabilizadores.

**POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**LOTE N°:**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.  
Cahué 1096  
C1408GBV – Cdad. de Bs. As.

DIRECTORA TÉCNICA  
MARÍA LUZ CASSARÁ  
FARMACÉUTICA

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



3700



PROYECTO DE PROSPECTO

**SEVOMAX  
SEVOFLUORANO  
ANESTÉSICO INHALATORIO 100%**

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Fórmula:

Cada frasco contiene:

Sevofluorano líquido            250    ml.

No contiene aditivos ni estabilizadores.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anestésico general.  
Código ATC: N01 AB08

**INDICACIONES:**

**SEVOMAX / SEVOFLUORANO** está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños en casos de cirugía hospitalaria y ambulatoria.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**SEVOMAX / SEVOFLUORANO** es un agente anestésico halogenado inhalatorio utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general. La concentración alveolar mínima (CAM) de sevofluorano en oxígeno para un adulto de 40 años es 2.1%. Los CAM de sevofluorano disminuyen con la edad. (ver *Posología y Forma de Administración*).

**FARMACOCINETICA**

**Ingreso y Distribución:**

**Solubilidad.**

Dada la baja solubilidad del sevofluorano en la sangre (sangre/coeficiente de partición de gas a 37°C 0.63 to 0.69), se requiere una mínima cantidad de sevofluorano 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 fracción (FA) alveolar (final de la espiración) se da a un ritmo rápido hacia la fracción inspirada (FI) durante la inducción.

**Inducción de la anestesia.**

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARA  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL

370



En un estudio realizado en siete adultos sanos que recibieron 70% N<sub>2</sub>O/30%O<sub>2</sub> durante 30 minutos seguidos de 1 % de sevofluorano y 0,6% de isofluorano durante otros 30 minutos, resultó que la proporción FA/FI fue mayor para el sevofluorano en todo momento. El tiempo para llegar a una concentración de 50% en los alveolos fue de 4 a 8 minutos para el isofluorano y aproximadamente 1 minuto para el sevofluorano.

Los datos de FA/FI de dicho estudio se compararon con aquellos obtenidos en otro estudio con distintos anestésicos halogenados. Cuando todos los datos se ajustaron al isofluorano, el ingreso y distribución de sevofluorano demostró ser mayor respecto del isofluorano y el halothano, pero menor que el desfluorano.

#### ***Recuperación de la anestesia.***

La baja solubilidad del sevofluorano facilita una rápida eliminación por vía pulmonar. La tasa de eliminación se cuantifica como el ritmo de variación de la concentración alveolar (final de la espiración) luego de finalizada la anestesia (FA), en relación a la última concentración alveolar (FaO) medida justo antes de la interrupción de la anestesia. En el estudio en voluntarios sanos descripto más arriba, la tasa de eliminación de sevofluorano fue similar comparada a la del desfluorano pero más rápida comparada con la del halothano e isofluorano.

#### ***Unión de proteínas.***

Los efectos del sevofluorano sobre el desplazamiento de los fármacos de las proteínas del suero y tejidos aun no han sido investigados. Otros anestésicos volátiles fluorados demostraron dicho desplazamiento en estudios in vitro. La importancia clínica de esto se desconoce. En estudios clínicos realizados no se encontraron efectos adversos cuando el sevofluorano se administra a pacientes tratados con fármacos de alta unión proteica y cuyo volumen de distribución es pequeño (por ej. Fenitoína).

#### ***Metabolismo.***

El sevofluorano se metaboliza mediante el citocromo P450 2E1, a hexafluoroisopropanol (HFIP) liberando fluoruro CO<sub>2</sub> e inorgánicos. Una vez formado, el HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se elimina como metabolito en la orina. No se han identificado otras vías metabólicas para el sevofluorano. Estudios in vivo sugieren que aproximadamente el 5% de la dosis de sevofluorano se metaboliza. El Citocromo P450 2E1 es la isoforma principal identificada en el metabolismo del sevofluorano y puede inducirse por la exposición crónica al isoniazid y el etanol. Es similar al metabolismo del isofluorano y enflurano y distinto del metoxifluorano, que se metaboliza mediante varias isoformas del citocromo P450. El metabolismo del sevofluorano no es inducible mediante barbitúricos. Las concentraciones de fluoruro inorgánico alcanzan su pico máximo dentro de las dos horas de finalizada la anestesia y vuelven a la línea basal dentro de las 48 hs post-anestesia en la mayoría de los casos (67%). La rápida y extensa eliminación pulmonar del sevofluorano minimiza la cantidad de anestesia disponible para metabolizar.

#### ***Eliminación.***

Hasta un 3,5% de la dosis de sevofluorano aparece en la orina en forma de fluoruro inorgánico. Estudios sobre el fluoruro indican que hasta 50% de su eliminación no es por vía renal.

#### ***Farmacocinética del Ion fluoruro.***

Las concentraciones de Ion fluoruro están influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración de sevofluorano administrado y la composición de la mezcla de gas de anestesia. En estudios en los que la anestesia se mantuvo exclusivamente con sevofluorano por periodos que fueron de 1 a 6 horas, las concentraciones pico de fluoruro oscilaron entre 12 µM y 90 µM. Las concentraciones pico ocurrieron dentro de las dos horas de finalizada la anestesia y constan de menos de 25 µM (475 ng/mL) para la

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL

mayoría de la población estudiada después de 10 horas. La vida media se encuentra en el rango de 15 a 23 horas.

Se ha informado que después de la administración de metoxiflurano, las concentraciones séricas de fluoruro inorgánico de  $>50 \mu\text{M}$  estaban correlacionadas con el desarrollo de insuficiencia renal por poliuria resistente a la vasopresina. En estudios clínicos con Sevoflurano no existieron reportes de toxicidad asociada con niveles altos de Ion fluoruro.

***Concentraciones de fluoruro despues de repetida exposición en pacientes especiales.***

Las concentraciones de fluoruro se han medido luego de exposiciones únicas, extendidas y repetidas al sevoflurano en pacientes quirúrgicos regulares y especiales, con determinación de parámetros farmacocinéticos.

En comparación con individuos sanos, la vida media del ion fluoruro se prolongó más en pacientes con insuficiencia renal pero no en ancianos. Un estudio en 8 pacientes con disfunción hepática sugiere una leve prolongación de la vida media. En pacientes con insuficiencia renal el promedio de vida media fue de aproximadamente 33 horas (21 a 61 horas) comparado con un promedio de 21 horas (10 a 48 horas) en individuos sanos. El promedio en ancianos (mayores de 65 años) fue de aproximadamente 24 horas (18 a 72 horas). La vida media en individuos con insuficiencia hepática fue de 23 horas (16 a 47 horas). A continuación se observan los promedios de máxima concentración de fluoruros (C<sub>MAX</sub>) determinados en estudios particulares sobre poblaciones especiales.

**Tabla 1**

**Porcentajes de fluoruro iónico en pacientes especiales luego de la administración de sevoflurano.**

	n	Edad (años)	Duración (h)	Dosis (CAM-hs)	Cmax ( $\mu\text{m}$ )
<b>Pacientes</b>					
<b>Pediatricos</b>					
<b>Anestesia</b>					
Sevoflurano-O <sub>2</sub>	76	0-11	0.8	1.1	12.6
Sevoflurano-O <sub>2</sub>	40	1-11	2.2	3.0	16.0
Sevoflurano/N <sub>2</sub> O	25	5-13	1.9	2.4	21.3
Sevoflurano/N <sub>2</sub> O	42	0-18	2.4	2.2	18.4
Sevoflurane/N <sub>2</sub> O	40	1-11	2.0	2.6	15.5
<b>Ancianos</b>	33	65-93	2.6	1.4	25.6
<b>Renales</b>	21	29-83	2.5	1.0	26.1
<b>Hepáticos</b>	8	42-79	3.6	2.2	30.6
<b>Obesos</b>	35	24-73	3.0	1.7	38.0

n = número de pacientes estudiados.

**FARMACODINAMIA.**

Los cambios en la profundidad de la anestesia con sevoflurano siguen rápidamente los cambios en la concentración inspirada. Dentro del esquema clínico de sevoflurano 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).
- Tiempo necesario para que el paciente abra los ojos como respuesta a una orden verbal (tiempo de emergencia) o demuestre algún movimiento deliberado (respuesta a ubicación, orientación en el tiempo).

**LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.**  
**MARIA LUZ CASSARÁ**  
 DIRECTORA TÉCNICA Y  
 REPRESENTANTE LEGAL



2. La recuperación de la función cognitiva y la coordinación motora se evaluó en base a:

- Evaluaciones psicomotoras (Digit Symbol Substitution Test [DSST], Treiger Dot Test).
- Los resultados de las mediciones subjetivas (Escala Analógica Visual) y objetivas (Escala de Malestar por Dolor).
- Tiempo de administración del primer analgésico después de la anestesia.
- Evaluaciones de la condición de los pacientes después de la anestesia.

3. Otros tiempos de recuperación:

- Tiempo en alcanzar > 8 en la escala de Aldrete.
- Tiempo necesario para que el paciente esté apto para abandonar la sala de recuperación, según criterio estándar.
- Tiempo en que el paciente está apto para dejar la internación.
- Tiempo en que el paciente pudo sentarse y pararse sin sentir mareo.

Algunas de estas variables se resumen en las tablas siguientes:

**Tabla 2: Variables de Inducción y Recuperación en pacientes pediátricos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Halothano.**

Tiempo hasta punto final (min)	Media Sevoflurano	Media Halothano
Inducción	2.0 ± 0.2 (n=294)	2.7 ± 0.2 (n=252)
Emergencia	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)
Primera 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 registro de eventos.

**Tabla 3: Variable de Recuperación en pacientes adultos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Isoflurano.**

Tiempo hasta punto final (min)	Media Sevoflurano	Media isoflurano
Emergencia	7.7 ± 0.3 (n=293)	9.1 ± 0.3 (n=252)
Respuesta a órdenes	8.1 ± 0.3 (n=271)	9.7 ± 0.3 (n=230)
Primera analgesia	42.7 ± 3.0 (n=216)	52.9 ± 4.2 (n=150)
Alta de recuperación	87.6 ± 5.3 (n=292)	79.1 ± 5.2 (n=246)

n = número de pacientes con registro de eventos.

**Tabla 4: Metaanálisis para variables de inducción y emergencia en pacientes adultos evaluados en dos estudios comparativos: Sevoflurano contra Propofol.**

Parámetro (min)	Nro de estudios	Media Sevoflurano	Media Propofol
Media mantenimiento de exposición a 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	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 (n=261)

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y REPRESENTANTE LEGAL



\*Inducción de Propofol en un grupo Sevoflurano = media de 178.8mg  $\pm$  7 2.5 SD (n=165).

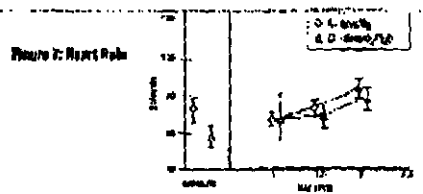
\*\*Inducción de Propofol en todos los grupos de Propofol = media de 170.2mg  $\pm$  60.6 SD (n=245).

n = número de pacientes con registro de eventos.

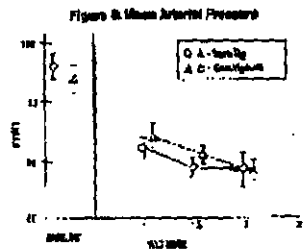
**Efectos cardiovasculares.**

Se realizó un estudio en 14 voluntarios sanos ( de 18 a 35 años) en donde se comparó sevoflurano-O<sub>2</sub> (Sevo/O<sub>2</sub>) y sevoflurano N<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> (Sevo/ N<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub>) durante 7 horas de anestesia.

**Figura 7: ritmo cardíaco.**



**Figura 8: Media de presión arterial.**



**Figura 9: resistencia vascular sistémica**



**Figura 10: Índice cardíaco.**

**LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.**  
**MARIA LUZ CASSARÁ**  
 DIRECTORA TÉCNICA Y  
 REPRESENTANTE LEGAL

3700



El sevoflurano actúa como depresor cardíaco según la dosis. No provoca aumento en el ritmo cardíaco en dosis menores a 2 CAM.

Un estudio que investigó el efecto arritmogénico del sevoflurano inducido por epinefrina contra el isoflurano en adultos con hipofisectomía transesfenoidal demostró que la dosis umbral de epinefrina (es decir la dosis con la cual apareció el primer síntoma de arritmia) que causó arritmias ventriculares múltiples fue de 5 mcg/kg tanto con sevoflurano como con isoflurano.

### ESTUDIOS CLÍNICOS.

Sevoflurano se administró a un total de 3185 pacientes.

La categoría de los pacientes se resume en la tabla siguiente:

**Tabla 5: Pacientes tratados con Sevoflurano en Estudios Clínicos**

Tipo de paciente	Nro estudiado
ADULTOS	2223
Parto por cesárea	29
Problemas cardiovasculares y riesgo de isquemia de miocardio	246
Candidato a neurocirugía	22
Disfunción hepática	8
Disfunción renal	35
NIÑOS	962

La experiencia clínica con estos pacientes se describe a continuación:

#### Anestesia en adultos.

La eficacia del sevoflurano en comparación al isoflurano, enflurano y propofol se investigó en estudios en 3 estudios ambulatorios y 25 estudios con internación que incluyeron 3591 pacientes adultos. El sevoflurano se encontró comparable al isoflurano, enflurano y propofol en cuanto a la manutención de la anestesia en pacientes adultos. Los que recibieron sevoflurano demostraron recuperarse en períodos más cortos respecto de ciertos eventos (extubación, respuesta a orden y orientación) que aquellos que recibieron isoflurano o propofol.

#### Inducción por máscara.

El sevoflurano no posee un olor penetrante 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%, laringoespasma 5%.

#### Cirugía ambulatoria.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA  
REPRESENTANTE LEGAL

En dos estudios que incluyeron 786 pacientes adultos con ASA (riesgo anestésico) Clase I, II o III (de 18 a 84 años) se comparó el uso de Sevoflurano con el uso de Isoflurano y propofol para mantenimiento de anestesia complementado con N2O. Se observaron tiempos más cortos de emergencia y respuesta a órdenes con Sevoflurano que con Isoflurano y propofol.

**Tabla 6: Parámetro de Recuperación en dos estudios de cirugía ambulatoria: Media de mínimos cuadrados  $\pm$  SEM.**

	Sevoflurane/N2O	Isoflurane/N2O	Sevoflurane/N2O	Propofol/N2O
Media	0.64 $\pm$ 0.03	0.66 $\pm$ 0.03	0.8 $\pm$ 0.5	7.3 $\pm$ 2.3
mantenimiento de exposición a anestesia	CAM.hr.	CAM.hr.	CAM.hr.	mg/kg/hr.
Exposición $\pm$ SD	(n=245)	SD (n=249)	(n=166)	(n=166)
Emergencia	8.2 $\pm$ 0.4 (n=246)	9.3 $\pm$ 0.3 (n=251)	8.3 $\pm$ 0.7 (n=137)	10.4 $\pm$ 0.7 (n=142)
Respuesta a órdenes	8.2 $\pm$ 0.4 (n=246)	9.8 $\pm$ 0.4 (n=248)	9.1 $\pm$ 0.7 (n=139)	11.5 $\pm$ 0.7 (n=143)
Primera analgesia	45.9 $\pm$ 4.7 (n=160)	59.1 $\pm$ 6.0 (n=252)	46.1 $\pm$ 5.4 (n=83)	60.0 $\pm$ 4.7 (n=88)
Alta de recuperación	87.6 $\pm$ 5.3 (n=244)	79.1 $\pm$ 5.2 (n=252)	103.1 $\pm$ 3 (n=139)	105.1 $\pm$ 3.7 (n=143)

n = número de pacientes con registro de eventos

**Cirugía hospitalaria.**

En dos estudios multicéntricos que incluyeron 741 pacientes adultos con ASA (riesgo anestésico) Clase I, II o III (de 18 a 92 años) se comparó el uso de Sevoflurano con el uso de Isoflurano y propofol para mantenimiento de anestesia complementado con N2O. Se observaron tiempos (estadísticamente significativos) más cortos de emergencia, respuesta a órdenes y primera analgesia (post-anestesia) con Sevoflurano que con Isoflurano y propofol.

**Tabla 7: Parámetro de Recuperación en dos estudios de cirugía hospitalaria: Media de mínimos cuadrados  $\pm$  SEMn.**

	Sevoflurano/N2O	Isoflurano/N2O	Sevoflurano/N2O	Propofol/N2O
Media de mantenimiento	1.27 CAM.hr.	1.58 CAM.hr.	1.43 CAM.hr	7.0 mg/kg/hr
Anestesia $\pm$ Exposición	$\pm$ 0.05 (n=271)	$\pm$ 0.06 (n=282)	$\pm$ 0.94 (n=93)	$\pm$ 2.9 (n=92)
Tiempo de emergencia (min)	11.0 $\pm$ 0.6 (n=270)	16.4 $\pm$ 0.6 (n=281)	8.8 $\pm$ 1.2 (n=92)	13.2 $\pm$ 1.2 (n=92)
Tiempo de respuesta a órdenes	12.8 $\pm$ 0.7 (n=270)	18.4 $\pm$ 0.7 (n=281)	11.0 $\pm$ 1.20 (n=92)	14.4 $\pm$ 1.21 (n=91)
Tiempo de primera analgesia (min)	46.1 $\pm$ 3.0 (n=233)	55.4 $\pm$ 3.2 (n=242)	37.8 $\pm$ 3.3 (n=82)	49.2 $\pm$ 3.3 (n=79)
Tiempo de alta	139.2 $\pm$ 15.6	165.9 $\pm$ 16.3	148.4 $\pm$ 8.9	141.4 $\pm$ 8.9

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y REPRESENTANTE LEGAL

3700

8



del área de recuperación (min) (n=268) (n=282) (n=92) (n=92)

n = número de pacientes con registro de eventos.

#### Anestesia en niños.

La concentración de sevofluroano necesaria para el mantenimiento de la anestesia general depende de la edad ( ver *Posología y Forma de administración*). Se utilizó Sevofluroano o Halothano para anestesiarse a 1620 pacientes pediátricos de entre 1 día y 18 años de edad , con ASA clase I o II ( 948 recibieron Sevofluroano, 672 recibieron Halothano). En un estudio realizado en 90 niños no existió disminución significativa en el ritmo cardíaco en comparación con valores de pacientes despiertos en 1 CAM. La presión arterial sistólica bajó de 15 a 20% comparada con los valores de pacientes despiertos tras la administración de 1 CAM de sevofluroano; sin embargo, no se observaron casos de hipotensión seria que requiera una intervención médica. La incidencia general de bradicardia ( mas de 20 latidos por minuto por debajo del valor normal (80 latidos/min)) fue para el sevofluroano de 3% y para el halothano de 7%. Los pacientes que recibieron sevofluroano llegaron un poco antes al tiempo de emergencia (12 min contra 19 minutos) y una incidencia mayor a la agitación post-anestesia (14% contra 10%).

Sevofluroano (91 pacientes) también se comparó con halothano (89 pacientes) en un estudio unicéntrico de paliación de enfermedad cardíaca congénita. El rango etario fue de 9 días a 11.8 años de edad en pacientes con condición II, III y IV ASA (18%, 68%, y 13% respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en lo que hace a medidas de resultado primarias: descompensación cardiovascular y desaturación arterial severa. Los datos sobre eventos adversos estuvieron limitados a la variable del resultado del estudio recogidos durante la cirugía y antes de la implantación del bypass cardiopulmonar.

#### Inducción por máscara.

El sevofluroano posee un olor no penetrante y es apto para la inducción por máscara en pacientes pediátricos. En estudios controlados con inducción por máscara aparecieron eventos cuya incidencia se presenta en la tabla siguiente:

**Tabla 8: Incidencia de Eventos por Inducción en pacientes pediátricos.**

	Sevoflurano (n=836)	Halothano (n=660)
Agitación	14%	11%
Tos	6%	10%
Contención de la respiración	5%	6%
Secreción	3%	3%
Laringoespasma	2%	2%
Broncoespasmo	<1%	0%

n=número de pacientes.

#### Cirugía ambulatoria.

Sevofluroano (518 pacientes) se comparó con halothano (382 pacientes) para el mantenimiento de la anestesia en pacientes pediátricos ambulatorios. Todos los pacientes recibieron N<sub>2</sub>O y muchos recibieron fentanil, midazolam, bupicaína o lidocaína. El tiempo para el alta post-anestesia fue similar entre las dos drogas (ver *Propiedades farmacológicas y Reacciones adversas*).

#### Cirugía cardiovascular.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA  
REPRESENTANTE LEGAL





9

### Bypass De Arteria Coronaria Con Injerto BAC (CABG).

Sevofluorano se comparó con Isofluorano como complemento a opioides en un estudio multicéntrico con 273 pacientes candidatos 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 fentanil (5 a 15 mcg/kg). Tanto el isofluorano como el sevofluorano se indujeron a partir del momento de 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 fentanil no excedió 25 mcg/kg. El promedio CAM por dosis fue 0.49 para sevofluorano y 0.53 para isofluorano. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en hemodinamia, uso cardioactivo de la droga o incidencia isquémica. Los resultados también fueron equivalentes. En un pequeño estudio multicéntrico el sevofluorano resultó tan efectivo y seguro como el isofluorano como complemento a opioides anestésicos en cirugía de bypass de arteria coronaria con injerto.

### Candidatos a cirugía no cardíaca con riesgo de isquemia de miocardio.

Sevofluorano-N<sub>2</sub>O se comparó con Isofluorano-N<sub>2</sub>O como mantenimiento de la anestesia en un estudio multicéntrico en 214 pacientes de 40 a 87 años de edad que presentaban riesgo de leve a moderado de isquemia de miocardio y en espera de cirugía no cardíaca programada. Un 46% de las operaciones fue de tipo cardiovascular y el resto se dividió en procedimientos quirúrgicos gastrointestinales, musculoesqueléticos u otros. El tiempo promedio de duración de las cirugías fue de menos de 2 horas. La inducción de la anestesia en general fue mediante tiopental (2 a 5 mg/kg) y fentanil (1 a 5 mg/kg). También se administró Vecuronio (0.1 a 0.2 mg/kg) a efectos de facilitar la intubación, relajación muscular o inmovilidad durante la cirugía. El promedio CAM de la dosis fue 0.49 para ambos anestésicos. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en hemodinamia 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 sevofluorano e isofluorano, respectivamente. El resultado fue equivalente en cuanto a eventos adversos, muerte e infarto de miocardio post-quirúrgico. Dentro de los límites de este pequeño estudio multicéntrico el sevofluorano resultó un equivalente satisfactorio al isofluorano como anestésico inhalatorio complementario a drogas intravenosas.

### Cesárea.

Sevofluorano (n=29) se comparó con Isofluorano (n=27) como mantenimiento de la anestesia durante la cesárea. Se registraron exámenes a los recién nacidos y eventos de recuperación. Con ambos anestésicos la puntuación Apgar promedió 8 y 9 al minuto 1 y 5, respectivamente.

El uso de sevofluorano como parte de la anestesia general durante la cesárea programada no produjo efectos no deseados tanto en la madre como en el recién nacido. No hubo diferencias entre sevofluorano e isofluorano respecto del efecto sobre el neonato según las puntuaciones de Apgar y NACS (Puntuación de capacidad neurológica y de adaptación) (promedio = 29.5).

La seguridad de sevofluorano durante el parto vaginal no se ha evaluado.

### Neurocirugía.

Se realizaron 3 estudios en donde se comparó sevofluorano e isofluorano para 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 sevofluorano o isofluorano a 22 pacientes de dos estudios que presentaban PIC (presión intracraneana). No existió diferencia entre los dos 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 fentanil-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>. Durante la hiperventilación progresiva de PaCO<sub>2</sub>=40 a

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



PaCO<sub>2</sub>=30, la respuesta de PIC a la hipocarbia se mantuvo con sevoflurano tanto a dosis de 0.5 como a 1.0 CAM. En pacientes con riesgo de aumento de PIC, la administración de sevoflurano debe hacerse en conjunción con técnicas de reducción de PIC, tal como hiperventilación.

#### **Disfunción hepática.**

La seguridad de sevoflurano y de isoflurano se comparó en un estudio multicéntrico (2 sitios) que incluyó 16 pacientes con disfunción hepática de leve a moderada y cuya función hepatocelular se examinó mediante el ensayo MEGX. Todos los pacientes recibieron propofol (1 a 3 mg/kg) o tiopental (2.7 mg/kg) intravenoso para la inducción y succinilcolina, vecuronio o atracurio para la intubación. Los dos anestésicos se administraron tanto en O<sub>2</sub> 100% como en NO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 70%, sin registro de evento adverso en la función hepática. El nivel de fluoruro inorgánico en suero no excedió 45 45 μM/L, aunque los pacientes que recibieron sevoflurano prolongaron la disposición terminal de fluoruro según lo demostró la vida media del fluoruro inorgánico, en comparación con aquellos cuya función hepática era normal ( 23 hs contra 10 a 48 hs).

#### **Disfunción renal.**

Sevoflurano se evaluó en pacientes con insuficiencia renal cuyos valores iniciales de creatinina eran > 1.5 mg/dL. Sevoflurano se administró a 14 pacientes y se comparó con isoflurano administrado a 12 pacientes. En otro estudio, 21 pacientes que recibieron sevoflurano se compararon con otros 20 que recibieron enflurano. Los niveles de creatinina aumentaron en un 7% en aquellos con sevoflurano, 8% en los que recibieron isoflurano y 10% en los que recibieron enflurano. Dada el reducido número de pacientes con insuficiencia renal en estudio (nivel inicial de creatinina mayor de 1.5 mg/dL) la seguridad de sevoflurano en este grupo no ha sido aun establecida por completo. Por lo tanto éste debe utilizarse con precaución en pacientes con esta patología (ver *Advertencias*).

#### **INFORMACIONES TÉCNICAS:**

##### ***Distribución de coeficientes de partición a 37°C***

Agua/gas	0.36.
Sangre/gas	0.63 a 0.69.
Aceite de oliva/gas	47 a 54.
Cerebro/Gas	1.15.

##### ***Componente principal/Coefficientes de partición de gas a 25°C – Polímeros comunmente utilizados en aplicaciones médicas:***

Goma conductiva	14.0.
Butilo	7.7.
Policloruro de vinilo	17.4.
Polietileno	1.3.

No inflamable y no explosivo. No es corrosivo al acero inoxidable, bronce, aluminio, latón niquelado, latón cromado o berilio de cobre.

Estable si se conserva en condiciones de luz y ambiente normales.

En presencia de ácidos fuertes o calor la degradación no es apreciable.

El sevoflurano puede degradarse bajo ciertas condiciones como al entrar en contacto, dentro del equipo de anestesia, con absorbentes de CO<sub>2</sub> alcalino (en menor grado cal soldada). Su degradación es mínima y los agentes degradantes son indetectables o aparecen en cantidades no tóxicas al utilizárselos con absorbentes frescos.

La degradación alcalina transita por dos vías.

**LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.**  
**MARIA LUZ CASSARÁ**  
 DIRECTORA TÉCNICA Y  
 REPRESENTANTE LEGAL

3700

11



La primera resulta de la pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de penta fluoro éter fluorometil isopropenil también conocido como Compuesto A, y trazas de penta fluoro éter fluorometil methoxisopropil , también conocido como Compuesto B.

La segunda vía de la degradación es en presencia de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados.

En el caso de la primera vía, la de defluorinación, la producción de degradantes en el circuito de anestesia resulta de la extracción de protón ácido en presencia de una base fuerte (KOH y/o NaOH) que forma un alqueno (Compuesto A) Se ha observado en simulaciones de laboratorio que la concentración de estos degradantes se correlaciona en forma inversa con la velocidad del flujo de gases frescos.

La concentración del Compuesto A en un sistema de absorción cíclica aumenta como función de la creciente temperatura y composición del absorbente de CO<sub>2</sub> , de la temperatura corporal, del aumento de la ventilación al minuto y disminución de la velocidad del flujo de gas

El Compuesto A ha demostrado ser nefrotóxico en ratas después de varias exposiciones que duraron de una a tres horas. No se observó cambio histopatológico en una concentración de hasta 270 ppm durante una hora. Se ha informado sobre necrosis celular esporádica en células del tubo proximal en una concentración de 114 ppm después de 3 horas de exposición de ratas al Compuesto A

Se llevo a cabo un experimento en donde se comparó sevofluorano mas 75 ppm o 100 ppm de Compuesto A con un control activo para evaluar el potencial de nefrotoxicidad en primates. La nefrotoxicidad que produce el Compuesto A depende de la dosis y tiempo de exposición.

Se desconoce el nivel de Compuesto A que provoca toxicidad en humanos.

La segunda ruta de degradación del sevofluorano ocurre principalmente en presencia de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados y lleva la disociación de sevofluorano a hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldeído. El primero es inactivo, no-genotóxico y de rápida glucuronidación y eliminación hepática. El formaldeído está presente durante los procesos metabólicos normales. Si se lo expone un absorbente altamente desecado, el formaldeído puede degradarse aun más a metanol y ácido fórmico. Este último, a altas temperaturas, puede contribuir a la formación de monóxido de carbono.

El metanol puede reaccionar con el Compuesto A y formar el agregado metoxilo Compuesto B, el cual puede derivar en formación de Compuestos C, D y E tras la eliminación de HF.

Los degradantes de sevofluorano se observaron en el circuito respiratorio del sistema experimental de anestesia mediante absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados y concentraciones máximas (8%) durante períodos de tiempo prolongados (> 2 horas). La concentración de formaldehído que se observó con cal soldada desecada en este circuito experimental fueron consistentes con los niveles potenciales que podrían aparecer con irritación respiratoria.

### POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

**SEVOMAX / SEVOFLUORANO** debe ser administrado sólo por personas entrenadas en la administración de anestésicos generales, quienes deben tener a su disposición instalaciones para el mantenimiento de la vía aérea del paciente, ventilación artificial, oxígeno adicional y reanimación circulatoria.

Dada la rápida alteración del nivel de anestesia, sólo debe utilizarse vaporizadores que produzcan concentraciones predecibles de sevofluorano. La concentración de sevofluorano que se emite de un vaporizador durante la anestesia debe conocerse. Esto se logra mediante el uso de un vaporizador especialmente calibrado para sevofluorano.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARA  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



La administración de la anestesia general debe individualizarse de acuerdo a la respuesta del paciente

**Reemplazo de Absorbentes de CO2 desecados:** si existe la sospecha de que el absorbente de CO2 pueda ser desecado, entonces debe reemplazarse. La reacción exotérmica que se da con sevoflurano y absorbentes de CO2 aumenta cuando dichos absorbentes se desecan, como en el caso de períodos prolongados de flujo de gas seco a través de bidones (ver *Precauciones*)

**Medicación pre-quirúrgica:** no existe medicación pre-quirúrgica indicada o contraindicada con el uso de sevoflurano. Queda a discreción del anestesista la decisión de administrar o no alguna medicación previa a la cirugía.

**Inducción:** Sevoflurano posee un olor no penetrante y no provoca irritación respiratoria; es apto para la inducción por máscara en niños y adultos

**Mantenimiento:** los niveles quirúrgicos de anestesia se alcanzan con concentraciones de 0.5 a 3 % de sevoflurano con o sin óxido nitroso concomitante. Sevoflurano puede administrarse con cualquier tipo de circuito anestésico.

**Tabla 9: Valores CAM para adultos y niños a razón de la edad. --**

Edad (en años) meses #	Sevoflurano en Oxígeno	Sevoflurano en 65% N2O/35% O2
1 - < 6 meses	3.3 % 3.0%	
6 meses- < 3 años	2.8%	2.0 % @
3-12	2.5%	
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	1.4%

# Los neonatos completan el período total de edad gestacional. No se han determinado valores CAM en niños prematuros.

@ En niños de 1 - < 3 se usó 60%N2O/40%O2

**CONTRAINDICACIONES:**

El sevoflurano puede causar hipertermia maligna. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de sensibilidad al sevoflurano o a cualquier otro agente halogenado ni tampoco en pacientes que son o pueden ser susceptibles a la hipertermia maligna

**ADVERTENCIAS:**

El empleo de los anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el postoperatorio. Los más vulnerables parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular de Duchenne. El uso concomitante de succinilcolina ha estado asociado con la mayoría, pero no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron aumentos significativos en los niveles de creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes presentó signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención rápida y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL

3700

13



Los datos recolectados de estudios controlados en pacientes y animales sugieren que existe potencial de daño renal. Estos estudios demuestran que el sevoflurano administrado por más de 2 hs CAM y a una tasa de flujo de gas de  $<2$  L/min puede estar relacionado a la proteinuria y glicosuria.

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 de humanos a dicho compuesto, en especial la duración de la exposición, la tasa de flujo de gas y la concentración de sevoflurano. A efectos de minimizar la exposición al Compuesto A del Sevoflurano, los niveles de flujo de gas de éste último no deben exceder 1 a  $<2$  L/min en 2 hs CAM. Un flujo de gas  $<1$  L/min no es recomendable. En vista de la limitada experiencia en la administración de sevoflurano a pacientes con insuficiencia renal (creatinina  $>1.5$  mg/dL) la seguridad del anestésico en estos paciente aun no ha podido establecerse.

Puede asociarse al sevoflurano con casos de glicosuria y proetinuria cuando es utilizado por períodos largos a bajos niveles de flujo. La seguridad de sevoflurano a bajos niveles de flujo se evaluó en pacientes con función renal normal pre-quirúrgica. Un estudio comparó sevoflurano (N=98) con un control activo (N=90) que se administró  $> 2$  hs a una tasa de flujo de gas de  $<1$  Litro/minuto.

Según criterios del estudio (Hou et al.) además de glicosuria y proteinuria, un paciente desarrolló niveles altos de creatinina. Dicho paciente recibió sevoflurano a una tasa de flujo de  $<800$  mL/minuto. Siguiendo el mismo criterio no se encontraron pacientes con altos niveles séricos de creatinina en el grupo de control.

#### **Hipertermia maligna.**

En personas susceptibles, la inhalación de anestésicos fuertes, como el sevoflurano, puede provocar un estado hipermetabólico esqueleto-muscular que lleva a un requerimiento de oxígeno y el síndrome conocido como hipertermia maligna. Se registró un caso de ésta última en estudios clínicos realizados. En cerdos con susceptibilidad genética, el sevoflurano indujo la hipertemia maligna. El síndrome está marcado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmia, y/o presión arterial inestable. Algunos de estos síntomas también pueden aparecer durante la anestesia leve: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia. El tratamiento de hipertermia maligna involucra la suspensión de los agentes inductores, administración de dantroleno sódico intravenoso e implementación de terapias complementarias. Más tarde puede aparecer insuficiencia renal, en tanto que la diuresis debe controlarse y cumplirse dentro de lo posible.

En pacientes con sensibilidad conocida a los agentes anestésicos halogenados, el uso de sevoflurano puede implicar un riesgo mayor.

No es recomendable el uso de KOH con absorbentes de CO<sub>2</sub> conjuntamente con Sevoflurano.

#### **PRECAUCIONES:**

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento en la concentración de sevoflurano produce una disminución en la presión arterial que se relaciona con la dosis. Dada la insolubilidad del sevoflurano en la sangre, estos cambios hemodinámicos pueden ocurrir con más rapidez que con otros anestésicos volátiles. Los excesos de bajada de presión o depresión respiratoria pueden estar relacionados con la profundidad de la anestesia y se corrige disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano.

Se ha informado de casos aislados de convulsiones relacionadas al uso de sevoflurano (ver Precauciones: *Uso pediátrico y Reacciones adversas*).

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL

3900



La condición de recuperación de una anestesia general debe ser evaluada con cuidado antes de dar el alta.

**Interacciones medicamentosas.**

En estudios clínicos realizados no se han encontrado reacciones adversas con otros medicamentos usados comunmente en el período pre-quirúrgico: depresores del sistema nervioso central, drogas autónomas, relajantes musculares, antibióticos, suplementos hormonales y sintéticos, hemoderivados y medicamentos cardiovasculares.

**Anestesia por vía intravenosa:** El uso del Sevoflurano es compatible con barbitúricos, propofol, y otros anestésicos intravenosos comunes.

**Benzodiacepinas y opioides:** Sería suponible que la administración de benzodiacepinas y opioides disminuyan el CAM del sevoflurano de la misma forma que lo hacen en otros anestésicos inhalatorios. El uso de los 3 es común en la practica quirúrgica.

**Oxido nitroso:** Al igual que otros anestésicos volátiles halogenados, el efecto anestésico del sevoflurano se reduce cuando se lo administra en combinación con óxido nitroso. Con 50% de N<sub>2</sub>O el CAM requerido equivalente a la dosis disminuye aproximadamente 50% en adultos y aproximadamente 25% en niños. ( Ver Posologia y Forma de administración).

**Bloqueantes neuromusculares:** Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios, Sevoflurano afecta a la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se administra para suplementar la anestesia con alfentanilo-N<sub>2</sub>O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. El ajuste de dosis para estos relajantes musculares cuando se administran con sevoflurano es similar a los requeridos con isoflurano.

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

Entre los fármacos despolarizantes se han estudiado las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de protocolos específicos: (1) no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes para intubación endotraqueal y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que haya que reducir la dosis de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes cuando se compara con la anestesia por opiáceos/ N<sub>2</sub>O. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa. *No se ha estudiado el efecto de sevoflurano administrado con succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.*

**Función hepática.**

Tanto los resultados de los parámetros clínicos evaluados ( por ej. ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirubina total, etc...) como la incidencia de eventos adversos informados en relación a la función hepática, demuestran que el sevoflurano puede administrarse a pacientes con función hepática disminuida de leve a moderada.

Sin embargo no se investigaron casos de insuficiencia hepática severa.

Se informaron casos esporádicos de cambios transitorios en la función hepática post-quirúrgica tanto con sevoflurano como con otros agentes de referencia. Se encontró al sevoflurano comparable con el isoflurano en relación a dichos cambios.

Durante la experiencia post-venta se ha informado de casos aislados de disfunción hepática post-quirúrgica de leve a moderada o de hepatitis con o sin ictericia. Debe ejercerse una evaluación clínica si el paciente que recibe sevoflurano posee

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARA  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



antecedentes de enfermedad hepática o se encuentra bajo tratamiento con drogas que provocan un daño hepático (ver *Reacciones adversas*).

#### **Absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados.**

Puede aparecer una reacción exotérmica que aumenta la degradación de sevoflurano y la producción de los productos de degradación cuando el absorbente de CO<sub>2</sub> se deseca por el paso de gas seco a través de los contenedores del absorbente de CO<sub>2</sub> durante un largo periodo. *Se han referido casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de sevoflurano junto con el uso de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido potásico* El uso de Sevoflurano junto con KOH que contenga absorbentes de CO<sub>2</sub> no es recomendable.

Un aumento inusualmente retrasado o un descenso inesperado de la concentración inspirada de sevoflurano comparado con el ajuste del vaporizador pueden estar asociados con calentamiento excesivo del contenedor del absorbente de CO<sub>2</sub>.

Al igual que con otros anestésicos inhalatorios, la exposición de sevoflurano a absorbentes desecados puede provocar degradación y producción de productos degradados. Cuando un anestesista sospecha que el absorbente de CO<sub>2</sub> puede estar desecado, se debe reemplazar antes de la administración de sevoflurano. El indicador de color de muchos de los absorbentes de CO<sub>2</sub> no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no se debe tomar como un seguro de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO<sub>2</sub> se deben reemplazar rutinariamente independientemente del color del indicador del absorbente de CO<sub>2</sub>.

#### **Carcinogenesis, Mutagenesis, Deterioro de la fertilidad.**

No se han realizado estudios sobre carcinogenesis en sevoflurano o Compuesto A. No se observó efecto mutagénico del sevoflurano en test de Ames, test de micronúcleo in vivo, ensayo de Célula de Linfoma de Ratón, Ensayo de transformación de células de mamífero, ensayo de aducto de ADN post-marcado con 32P, ni tampoco se indujeron aberraciones cromosómicas en células de mamíferos cultivadas.

De forma similar no se encontró efecto mutagénico del Compuesto A en el test de Ames, ensayos de aberraciones cromosómicas en hámster chino o en el test de micro núcleo in vivo. Sin embargo, se observaron respuestas positivas en el ensayo de aberraciones cromosómicas del linfocito humano. Dichas respuestas sólo se observaron a altas concentraciones y en ausencia de activación metabólica (S humanos -9).

#### **Embarazo**

Estudios reproductivos en ratas y conejos con dosis de hasta 1 CAM (concentración alveolar mínima) sin absorbente de CO<sub>2</sub>, no han demostrado disminución en la fertilidad o daño al feto con la dosis máxima no tóxica de sevoflurano: 0.3 CAM. Los estudios de toxicidad sobre desarrollo y reproducción animal con presencia de agentes alcalinos potentes (por ej.: degradación de sevoflurano y producción de compuesto A) aun no han sido finalizados. No existen estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Dado que los estudios en animales muchas veces no predicen el resultado en humanos, sevoflurano debe usarse con precaución durante el embarazo y sólo en casos de extrema necesidad.

**Parto:** Sevoflurano se utilizó como parte de la anestesia general para cesáreas programadas en 29 mujeres. No existieron efectos adversos en madres o recién nacidos (ver *Farmacodinamia; estudios clínicos*). La seguridad de sevoflurano en el parto no se ha demostrado aun.

**Período de Lactancia:** las concentraciones de sevoflurano en leche materna pierden significancia clínica una vez transcurridas 24 hs de la anestesia. Dada la rapidez con que se elimina, la concentración de sevoflurano en leche materna se estima por debajo que la presente con muchos otros anestésicos volátiles.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



**Uso geriátrico:** El valor CAM disminuye con la edad. La concentración promedio de sevofluorano para alcanzar CAM en una persona de 80 años es de aproximadamente 50% menor que la requerida para otra de 20 años.

**Uso pediátrico:** La inducción y mantenimiento de la anestesia general con sevofluorano se establecieron en estudios clínicos controlados en niños de 1 a 18 años de edad ( ver *Farmacodinamia: Estudios Clínicos y Reacciones adversas*).

Sevofluorano no posee olor penetrante y es apto para inducción por máscara en pacientes pediátricos.

La concentración de sevofluorano requerida para el mantenimiento de la anestesia depende de la edad. Cuando se administra en combinación con óxido nitroso, la dosis CAM equivalente de sevofluorano debe disminuirse en niños. El valor CAM no se ha determinado en niños prematuros ( Ver *Precauciones; Interacciones medicamentosas y Posología y forma de administración* ).

El uso de sevofluorano se ha asociado a las convulsiones (ver *Precauciones y Reacciones adversas*). La mayoría se ha dado en niños y jóvenes adultos a partir de los 2 meses en adelante, y sin existencia de factores de riesgo pre-existentes. El uso entonces del medicamento queda a criterio del médico en pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

**Precauciones ocupacionales:** No existe límite para la exposición a sevofluorano. Sin embargo, el *National Institute for Occupational Safety and Health* recomienda una exposición promedio de 8 hs a 2 ppm de anestésico halogenado en general ( 0.5 ppm cuando la exposición es conjunta con N2O).

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Los eventos adversos surgen de estudios clínicos controlados llevados a cabo en los Estados Unidos, Canadá y Europa. Las drogas de referencia fueron isofluorano, enflurano y propofol en adultos y halothano en niños. Los estudios se realizaron mediante el uso de variadas medicaciones previas, otros anestésicos y procedimientos quirúrgicos de diversa duración. La mayoría de los eventos reportados fueron leves y transitorios y pueden reflejar los procedimientos quirúrgicos, las características de los pacientes (incluida la enfermedad) y/o los medicamentos administrados.

De los 5182 pacientes incluidos en los estudios clínicos, 2906 fueron expuestos al sevofluorano, divididos en 118 adultos y 507 niños que fueron anestesiados a través de inducción por máscara. Cada paciente se contabilizó una vez por cada evento adverso. Los eventos adversos informados en estos estudios clínicos y posible o probablemente relacionados a la administración de sevofluorano se presentan dentro de cada sistema orgánico en orden decreciente de frecuencia en listados que aparecen a continuación.

Se informó sobre un caso de hipertermia maligna es la etapa de pre-ingreso al estudio.

Eventos adversos durante el período de inducción (desde el comienzo de la anestesia por máscara hasta la incisión quirúrgica) Incidencia >1%.

Adultos (N = 118).

*Sistema cardiovascular:* Bradicardia 5%, Hipotensión 4%, Taquicardia 2%.

*Sistema nervioso:* Agitación 7%.

*Sistema respiratorio:* Laringoespamo 8%, obstrucción respiratoria 8%, apnea 5%, aumento de tos 5%.

Niños (N = 507)

*Sistema cardiovascular:* Taquicardia 6% Hipotensión 4%.

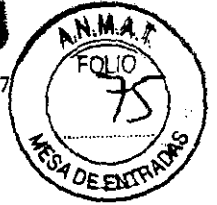
*Sistema nervioso:* Agitación 15%.

*Sistema respiratorio:* Laringoespamo 3%, apnea 2%, aumento de tos 5%, contención de la respiración 5%.

LAB PABLO CASSARA S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARA  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



3700



*Sistema digestivo:* aumento de salivación 2 %.

Eventos adversos durante periodos de mantenimiento y emergencia, Indicencia >1% (N = 2906).

*Cuerpo como un todo:* Fiebre 1%, Escalofríos 6%, Hipotermia 1%, Movimiento 1%, Dolor de cabeza 1%.

*Sistema Cardiovascular:* Hipotensión 11%, Hipertensión 2%, Bradicardia 5%, Taquicardia 2%.

*Sistema nervioso:* Somnolencia 9%, Agitación 9%, Mareo 4%, Aumento de salivación 4%.

*Sistema digestivo:* Náuseas 25%, Vómitos 18%.

*Sistema respiratorio:* Aumento de tos 11%, contención de la respiración 2%, Laringoespasma 2%.

Eventos Adversos, todos los pacientes de los estudios clínicos (N = 2906), todos los periodos de la anestesia, Incidencia <1% (informada en 3 o más pacientes).

*Cuerpo como un todo:* Astenia, Dolor.

*Sistema Cardiovascular:* Arritmia, Extrasístole ventricular, Extrasístole Supraventricular, BAV, Bigeminismo, Hemorragia, Onda T Invertida, Fibrilación Auricular, Arritmia Auricular, BAV de 2do grado, Síncope, Depresión del Segmento S-T.

*Sistema nervioso:* Llanto, Nerviosismo, Confusión, Hipertonía, Boca seca, Insomnio.

*Sistema respiratorio:* Aumento de Espujo, Apnea, Hipoxia, Dificultad para respirar, Broncospasmo, Hiperventilación, Faringitis, Hipo, Hipoventilación, Disnea, Estridor.

*Metabolismo y Nutrición:* Aumentos en LDH, AST, ALT, BUN, Fosfatasa Alcalina, Creatinina, Bilirubina, Glucosuria, Fluorosis, Albuminuria, Hipofosfatemia, Acidosis, Hiperglucemia.

*Sistema hematológico y linfático:* Leucocitosis, Trombocitopenia.-

*Piel y sentidos:* Ambliopía, Prurito, Alteración del gusto, Rash, Conjuntivitis.

*Sistema Urogenital:* Trastornos en orina, Anomalía urinaria, Retención de orina, Oliguria.

Ver *Advertencias* en cuanto a información sobre hipertemia maligna.

**Experiencia post-comercialización:** los datos post-comercialización indican que existe una asociación entre el uso de sevoflurano y las convulsiones. La mayoría de los casos ocurrió en niños y adultos que no tenían antecedentes de dicha condición. En varios casos no existía medicación concomitante y por lo menos un caso se confirmó mediante un EEG. Aunque muchos casos fueron episodios únicos y se resolvieron en el momento o después del tratamiento también se informó de convulsiones múltiples. Las convulsiones tuvieron lugar durante o poco después de la inducción de sevoflurano, durante el período de emergencia y durante la recuperación post-quirúrgica hasta un día después de la anestesia.

Como con otros agentes halogenados se han descrito casos raros de hipertermia maligna (ver *Contraindicaciones y Advertencias*) y reacciones alérgicas como erupción, urticaria, picor, bronco espasmo, reacciones anafilácticas o anafilactoides (ver *Contraindicaciones*).

Se han informado muy pocos casos de disfunción hepática leve, moderada a severa post-quirúrgica o hepatitis con o sin ictericia. No se suministraron datos histológicos para ninguno de los casos de hepatitis. En la mayoría de estos casos los pacientes poseían antecedentes de enfermedad hepática o se encontraban bajo tratamiento con drogas que provocan un daño hepático. Casi todos los casos fueron transitorios y se resolvieron en forma espontánea (ver *Precauciones*).

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.  
MARIA LUZ CASSARÁ  
DIRECTORA TÉCNICA Y  
REPRESENTANTE LEGAL



Se han referido raramente casos de insuficiencia hepática y necrosis hepática asociada con el empleo de anestésicos volátiles potentes, incluyendo sevoflurano. Sin embargo, la incidencia real y la relación de sevoflurano con estos hechos no pueden establecerse con certeza.

**Parámetros de laboratorio:** Se puede producir un aumento transitorio de la glucosa y de las células blancas sanguíneas, exámenes sobre la función hepática como sucede con el uso de otros agentes anestésicos.

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

En caso de sobredosificación, interrumpir la administración, establecer una vía aérea, iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno puro y mantener una función cardiovascular adecuada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4 962-6666/2247**  
**Hospital A. Posadas (011) 4 654-6648 / 4658-7777**

Mantener fuera del alcance de los niños.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

**PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 1, 6 y 12 frascos color ámbar con 250ml de Sevoflurano.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .

Certificado N°:

Directora Técnica: María Luz Cassará; Farmacéutica.

**Elaborado por Meridian, Schelden Circle, Bethlehem, PA 18017**

**Importado por Laboratorio Pablo Cassará S.R.L.**  
**Carhué 1096 (1408) Buenos Aires -Argentina**

Fecha de actualización del Prospecto:    /    /    .

**LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.**  
**MARIA LUZ CASSARA**  
**DIRECTORA TÉCNICA Y**  
**REPRESENTANTE LEGAL**

# DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

3700

<b>EXPEDIENTE :</b>	1-0047-0000-021701-09-8	<b>ENCUADRE</b>	1.2.3.
<b>LABORATORIO:</b>	LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L.		
<b>PRODUCTO:</b>	SEVOMAX		

Acreditación de la Representación Legal

Acreditación de Personería

Se constata por medio de la consulta efectuada a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el consumo de una especialidad medicinal similar en la República Argentina se acompaña a fs. 14/57.

Encuadre del trámite

El presente trámite se encuadra en el artículo 4º del Decreto 150/92.

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.

Intervención del Departamento de Registro:

Ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por los Artículos 4to. y 14to. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

**Dra. NORA ADELA DONATO**  
DIRECTORA  
Dirección de Asuntos Jurídicos  
A.N.M.A.T.

**DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS**

Buenos Aires, 15 de junio de 2010

Dictamen n° 2042/10



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021701-09-8

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3700, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SEVOMAX

Nombre/s genérico/s: SEVOFLURANO

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MINRAD INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 3950, SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CARHUE 1096, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

A



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

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR.

Nombre Comercial: SEVOMAX

Clasificación ATC: N01AB08

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL EN ADULTOS Y NIÑOS EN CASOS DE CIRUGIA HOSPITALARIA Y AMBULATORIA.

Concentración/es: 250 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 250 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA.

Envase/s Primario/s: FRASCO COLOR AMBAR.

Presentación: 1, 6 y 12 FRASCOS CON 250 ML.

Contenido por unidad de venta: 1, 6 y 12 FRASCOS CON 250 ML.

Período de vida Útil: 48 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA. USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS .

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MINRAD INC.



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

Domicilio del establecimiento elaborador: 3950, SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CARHUE 1096, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. el Certificado N° 55645, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 06 JUL 2010 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3700

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.