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

DISPOSICIÓN Nº 3364

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003818-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SEVORANE / SEVOFLURANO, forma farmacéutica y concentración: ANESTÉSICO INHALATORIO 100%, autorizado por el Certificado N° 44.369.

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

Que a fojas 109 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 3364

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 31 a 54, desglosando de fojas 31 a 38, para la Especialidad Medicinal denominada SEVORANE / SEVOFLURANO, forma farmacéutica y concentración: ANESTÉSICO INHALATORIO 100%, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003818-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3364

nc

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

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 31 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

N° LISTA: 4456

SEVORANE

SEVOFLURANO

Anestésico inhalatorio - Expendio bajo receta - Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Sevoflurano 100%. Estabilizado en agua a no menos de 0.03% y no más del 0.10% p/p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

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

Farmacocinética

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

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

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

Ión fluoruro: Las concentraciones de ión fluoruro están determinadas por la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrada y la composición de la mezcla de gases anestésicos. La desfluoración del Sevoflurano no es inducible por los barbitúricos. Aproximadamente el 7% de los adultos evaluados en el Programa Clínico de Abbott para

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 32 MESA DE ENTRADAS

medir las concentraciones de flúor inorgánico registraron concentraciones mayores a 50 micromoles; no se observó ningún efecto renal clínicamente significativo en ninguno de estos individuos. (Ver Interacciones Medicamentosas, Inductores de CYP2E1)

TOXICOLOGÍA

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

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS DE SEGURIDAD Y EFICACIA

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

Anestesia en adultos

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

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

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

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

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

Seguridad: Los estudios clínicos llevados a cabo en una amplia variedad de poblaciones de pacientes (niños, adultos, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesos, pacientes sometidos a cirugía cardíaca de bypass, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a cirugías repetidas, pacientes sometidos a cirugías de ≥ 6 horas de duración). Los resultados de las evaluaciones de parámetros de laboratorio (por ejemplo, TGP, TGO, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica, nitrógeno ureico) así como la incidencia de efectos adversos relacionados con la función hepática y renal informados por el investigador, demostraron que el Sevoflurano no presentó efectos clínicamente significativos sobre la función hepática o renal, ni exacerbó el compromiso renal o hepático preexistente dentro de estas poblaciones de estudio (Ver Advertencias y Precauciones – Disfunción Hepática y Reacciones Adversas). Dichos estudios también demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el Sevoflurano y los agentes de referencia, respecto de la proporción de pacientes que registraron cambios en algún parámetro de química clínica. El impacto sobre la función renal fue similar entre el Sevoflurano y las drogas de referencia, entre tipos de circuitos anestésicos, entre índices de flujo y entre pacientes con o sin concentraciones de flúor inorgánico ≥ a 50 mm. La incidencia de disfunción renal fue <1% para el Sevoflurano (0,17%) y las drogas de referencia (0,22%; Isoflurano, Halotano, Enflurano y Propofol) en estudios comparativos. Esta incidencia global es compatible con la de una población quirúrgica general. En todos los casos existió una causa alternativa o explicación razonable para la disfunción renal.

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

Para eventos adversos hepáticos observados en la experiencia post-comercialización Ver Advertencias y Precauciones – Disfunción Hepática y Reacciones Adversas.

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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

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

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 33 MESA DE ENTRADAS

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

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Inducción: La concentración deberá ser individualizada y titulada para alcanzar el efecto deseado de acuerdo con la edad y el estado clínico del paciente. Podrá administrarse un barbitúrico de acción corta u otro agente inductor intravenoso seguido por la inhalación de Sevoflurano. La inducción con Sevoflurano podrá alcanzarse en oxígeno o en una mezcla de oxígeno/óxido nitroso. Para la inducción de la anestesia, las concentraciones inspiradas de hasta 8% de Sevoflurano generalmente logran la anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos tanto en niños como en adultos.

Mantenimiento: Los niveles quirúrgicos de anestesia podrán mantenerse con concentraciones de Sevoflurano de 0.5-3%, con o sin uso concomitante de óxido nitroso. (ver Interacciones Medicamentosas, Oxido Nitroso).

Valores de CAM para pacientes adultos y pediátricos según la edad		
Edad (años)	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en 65% óxido nitroso/35% oxígeno
0 – 1 mes *	3.3%	--
1 - < 6 meses	3%	--
6 meses - < 3 años	2.8%	2% @
3 - 12	2.5%	--
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	0.7%

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

Emergencia: Los tiempos de salida de la anestesia son generalmente cortos luego de la anestesia con Sevoflurano. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir la administración más temprana de analgésicos postoperatorios.

Ancianos: La CAM (concentración alveolar mínima) disminuye con el aumento de la edad de los pacientes. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es de aproximadamente el 50% de lo requerido para uno de 20 años.

CONTRAINDICACIONES

El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con conocida o sospechada susceptibilidad genética a la hipertermia maligna.

El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con conocida o sospechada sensibilidad al Sevoflurano o a otros agentes anestésicos halogenados inhalados (ej: historia de hepatotoxicidad, usualmente incluyendo enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia temporalmente relacionada a anestesia con uno de estos agentes).

ADVERTENCIAS

El Sevoflurano puede causar depresión respiratoria, la cual puede ser incrementada por la premedicación narcótica u otro agente que cause depresión respiratoria. La respiración debería ser supervisada y si es necesario asistida.

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

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

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

Se han recibido informes aislados de prolongación del intervalo QT, raras veces asociado con Torsade de pointes (en ca-

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 34 MESA DE E

sos excepcionales, mortales). Se recomienda precaución al administrar Sevoflurano en pacientes susceptibles.

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

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

Disfunción hepática: Casos muy raros de disfunción hepática post-quirúrgica leve, moderada o severa o hepatitis con o sin ictericia han sido reportados en experiencias post-comercialización.

El juicio clínico debe ser puesto en marcha cuando sevoflurano es usado en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o bajo tratamiento con drogas conocidas que causan disfunción hepática (Ver sección Reacciones adversas).

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

Hipertermia maligna: En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes, incluyendo el Sevoflurano, pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, provocando una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. Este síndrome está caracterizado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o tensión arterial inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia liviana, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia. ***En estudios clínicos, un caso de hipertermia maligna fue reportado. Además, han ocurrido reportes post comercialización de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.*** El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes ***(por ejemplo Sevoflurano)***, la administración intravenosa de dantrolene sódico ***(revise la información del prospecto para el uso de dantrolene sódico para mayor información sobre el manejo del paciente)*** y la aplicación de terapéuticas de sostén. ***Estas terapias incluyen esfuerzos vigorosos para reestablecer la temperatura corporal normal, soporte respiratorio y circulatorio según sea indicado y el manejo de electrolitos, fluidos y anormalidades del estado ácido base.*** Posteriormente, podrá manifestarse insuficiencia renal debiéndose controlar y mantener, en lo posible, el volumen urinario.

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

PRECAUCIONES

Generales: Durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento de la concentración de Sevoflurano produce disminución dosis-dependiente de la tensión arterial. La disminución excesiva de la tensión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y, en tales circunstancias, podrá corregirse disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano. Como con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para prevenir la isquemia miocárdica en pacientes con coronariopatías. La recuperación de la anestesia general deberá evaluarse cuidadosamente, antes de que el paciente abandone la unidad de cuidados post-anestésicos. Aunque la recuperación de la conciencia luego de la administración de Sevoflurano se produce generalmente dentro de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual dentro de los dos a tres días que siguen a la anestesia, no ha sido estudiado. Como con otros anestésicos, después de la administración pueden persistir pequeños cambios en el humor por varios días. (Ver Sección Efectos en la habilidad para conducir vehículos y el uso de maquinaria). Reemplazo de los absorbedores de CO_2 desecados: Se han informado casos aislados de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el empleo conjunto de Sevoflurano y un absorbedor de CO_2 desecado, específicamente los que contienen hidróxido de potasio. Un incremento inusualmente demorado o una disminución imprevista de la concentración inspirada de Sevoflurano respecto de los ajustes del vaporizador puede deberse a un calentamiento excesivo del canister del absorbedor de CO_2. Podrá producirse una reacción exotérmica, una mayor degradación del Sevoflurano y creación de productos de degradación cuando el absorbedor de CO_2 se seca, tal como ocurre después de un período prolongado de flujo de gases secos a través de los canisters que contienen el absorbedor de CO_2. Se observaron degradantes del Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental que empleó absorbedores de CO_2 y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) durante períodos prolongados (^{3} 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito anestésico (que empleó absorbedores que contenían hidróxido de sodio) fueron compatibles con los niveles conocidos como causantes de irritación respi-

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 35 MESA DE E...

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

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

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

Convulsiones: Raros casos de convulsiones han sido reportados en asociación con el uso de sevoflurano (Ver Advertencias y Precauciones – Uso Pediátrico y Reacciones Adversas)

Uso pediátrico: El uso de sevoflurano ha sido asociado con convulsiones, alguna de las cuáles han ocurrido en niños y adultos jóvenes comenzando a los 2 meses de edad, sin tener la mayoría de ellos, factores de riesgo predisponentes.

El juicio clínico debe ser puesto en marcha cuando se utilice sevoflurano en aquellos pacientes que puedan tener riesgos de convulsiones (Ver Reacciones adversas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los agentes β-simpaticomiméticos como isoprenalina, y los α- y β-simpaticomiméticos como adrenalina o noradrenalina, deberían ser administrados con precaución durante la narcosis con Sevoflurano debido al riesgo potencial de arritmia ventricular.

Inhibidores no selectivos de la MAO: Riesgo de crisis durante la cirugía. Se recomienda generalmente que el tratamiento con estos agentes sea suspendido 2 semanas antes del acto quirúrgico.

El Sevoflurano puede inducir una marcada hipotensión en pacientes tratados con antagonistas cálcicos, en particular con derivados de la dihidropiridina.

Debería ejercerse precaución cuando se utilizan concomitantemente los antagonistas cálcicos con anestésicos inhalatorios debido al riesgo de agregar un efecto inotrópico negativo.

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

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

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

Benzodiazepinas y opiáceos: Se supone que las benzodiazepinas y los opiáceos disminuyen la CAM de Sevoflurano, de la misma forma que con otros anestésicos inhalatorios. La administración de Sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opiáceos comúnmente utilizados en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1: Productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad del Citocromo P450 isoenzima CYP2E1, como la isoniazida y el alcohol, pueden incrementar el metabolismo de sevoflurano y llevar a incrementos significativos de las concentraciones en plasma (Ver Propiedades farmacológicas, Farmacocinética, Metabolismo e Ion Fluoruro)

Oxido nitroso: La CAM de Sevoflurano, como con otros anestésicos volátiles halogenados, se ve disminuida cuando se lo administra en combinación con óxido nitroso. La CAM equivalente se ve reducida aproximadamente en un 50% en adultos y en un 25% en pacientes pediátricos (ver Posología – forma de administración, mantenimiento).

Agentes bloqueadores neuromusculares: Como con otros agentes anestésicos inhalatorios, el Sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utiliza Sevoflurano para suplementar la anestesia con Alfentanilo-óxido nitroso (N2O), se potencia el bloqueo neuromuscular inducido con Pancuronio, Vecuronio o Atracurio. El ajuste en la dosis de estos relajantes musculares,

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 36 MESA DE ENTRADA

cuando se los administra con Sevoflurano, es similar al requerido con Isoflurano. El efecto del Sevoflurano sobre la Succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante no ha sido estudiado. La reducción en la posología de los agentes bloqueadores neuromusculares, durante la inducción de la anestesia, puede demorar el comienzo de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, o derivar en una relajación muscular inadecuada debido a que la potenciación de los agentes bloqueadores neuromusculares se observa unos pocos minutos después del comienzo de la administración de Sevoflurano.

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

Embarazo y Lactancia

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

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

Sevoflurano, como otros agentes inhalados, tiene efectos relajantes en el útero con el potencial riesgo de sangrado uterino. El juicio clínico debe ser considerado al utilizar sevoflurano durante la anestesia obstétrica.

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

EFECTOS EN LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Se deberá advertir a los pacientes que el rendimiento en aquellas actividades que requieran lucidez mental, tales como conducir vehículos de motor o maquinaria peligrosa, puede estar disminuido por algún tiempo después de la anestesia general (Ver Advertencias y Precauciones)

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes con Sevorane en estudios clínicos		
Sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Somnolencia, mareos, cefalea
Trastornos cardíacos	Muy frecuente Frecuente Infrecuente Desconocida	Bradicardia Taquicardia Bloqueo atrioventricular completo Prolongación del QT asociado a Torsade de Pointe

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

3364

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 37

Trastornos vasculares	Muy frecuente Frecuente	Hipotensión Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente Frecuente	Tos Trastorno respiratorio, laringoespasmo.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente	Náuseas, vómitos Hipersecreción salival
Trastornos generales, y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Escalofríos, pirexia
Investigaciones	Frecuente	Glucemia anormal Tests anormales de la función hepática* Recuento anormal de glóbulos blancos Aumento de la concentración de Flúor**
Lesiones, envenenamiento y complicaciones con procedimientos	Frecuente	Hipotermia

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

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

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

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

ABUSO Y DROGADEPENDENCIA

No se conocen casos.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis aparente se deberán tomar las siguientes medidas: discontinuar la administración de Sevoflurano, mantener la vía aérea permeable, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular. Ante la eventualidad de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 38 MESA DE E.

- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

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

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

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

Fecha de última revisión: Marzo 2014

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

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.