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

DISPOSICIÓN Nº 3365

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003816-14-9 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 FORANE / ISOFLURANO, forma farmacéutica: ANESTÉSICO INHALATORIO, autorizado por el Certificado N° 43.427.

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 57 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 3365

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 30 a 47, desglosando de fojas 30 a 35, para la Especialidad Medicinal denominada FORANE / ISOFLURANO, forma farmacéutica: ANESTÉSICO INHALATORIO, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.427 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 1-0047-0000-003816-14-9

DISPOSICIÓN Nº 3365

nc

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

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

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

M.A.T. MESA DE ENTRADAS 30

3365

# PROYECTO DE PROSPECTO

**FORANE** **Lista N° B506**

**ISOFLURANO**

Anestésico inhalatorio

Expendio bajo receta - Industria Inglesa - Fraccionado en Argentina

**COMPOSICION**

Isoflurano (éter-1-cloro-2,2,2,-trifluoroetil-difluorometílico)

**ACCION TERAPEUTICA**

Forane es un agente anestésico inhalatorio no inflamable para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general.

Código ATC: N01AB06

**INDICACIONES Y USO**

El Isoflurano puede ser utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Este agente anestésico también puede ser utilizado para la sedación de pacientes ventilados en la unidad de terapia intensiva por hasta 48 horas.

**CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Isoflurano u otros anestésicos halogenados. También está contraindicado en pacientes con hipertermia maligna conocida o susceptibilidad genética sospechada.

**POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION**

Deberán utilizarse vaporizadores especialmente calibrados para Isoflurano de manera que la concentración del anestésico distribuido pueda ser controlado con precisión.

**Anestesia general**: Los valores de la CAM para Isoflurano disminuyen con la edad cayendo desde un promedio de 1,28% en oxígeno alrededor de los 25 años a 1,15% alrededor de los 45 y a 1,05% en el grupo de pacientes de alrededor de 65 años. Para los neonatos la CAM de Forane en oxígeno es de 1,6%, en niños de 1 a 6 meses es de 1,87% y de 6 a 12 meses 1,8%.

**Premedicación**: Para la premedicación las drogas deberán ser seleccionadas para cada paciente teniendo en cuenta el efecto depresor respiratorio de Forane. El uso de drogas anticolinérgicas es opcional.

**Inducción**: Usualmente se administra un barbitúrico de acción corta u otro agente inductor intravenoso seguido de la inhalación de la mezcla de Forane. Alternativamente, Forane puede ser utilizado con oxígeno o con una mezcla de oxígeno/óxido nitroso. Se recomienda que la inducción con Forane sea iniciada a una concentración de 0,5%. Concentraciones de 1.5% al 3% inducen la anestesia hasta plano quirúrgico en 7 a 10 minutos.

**Mantenimiento**: El mantenimiento de niveles de anestesia quirúrgica con Forane se obtiene con fracciones de 1% a 2.5% cuando es vehiculizado con oxígeno y óxido nitroso; 0.5-1% adicional de Forane podría ser necesario cuando se lo administra con oxígeno sólo. Si se requiere relajación adicional, podrán utilizarse dosis suplementarias de relajantes musculares. Los niveles de la presión arterial durante el mantenimiento de la anestesia tienden a estar inversamente relacionados con las concentraciones alveolares de Forane en ausencia de otras complicaciones. Las caídas excesivas de la presión arterial pueden deberse a la profundidad de la anestesia y en estas circunstancias deberán ser corregidas reduciendo la concentración inspirada de Forane.

**Pacientes geriátricos**: Como ocurre con otros agentes, los pacientes añosos normalmente requieren menores concentraciones de Forane para mantener el plano quirúrgico.

**Sedación**: La sedación puede ser mantenida con mezclas de Forane al 0.1-1% en aire/oxígeno. Estas dosis necesitarán ser tituladas para los requerimientos individuales de cada paciente.

**FARMACOLOGIA CLINICA**

La inducción y particularmente, la recuperación, son rápidas. Aunque una leve irritación puede limitar la velocidad de inducción, la salivación excesiva y las secreciones traqueobronquiales no parecen ser estimuladas. Los reflejos laríngeos y faríngeos son disminuidos rápidamente. Los niveles de anestesia pueden ser cambiados rápidamente con Iso-

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 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. 31 MESA DE ENTRADAS
3365

## PROYECTO DE PROSPECTO

flurano. El ritmo cardíaco permanece estable. La respiración espontánea se deprime a medida que aumenta la profundidad anestésica y deberá ser estrechamente monitoreada y asistida cuando sea necesario.

Durante la inducción, hay una disminución en la presión sanguínea la cual retorna a la normal con la estimulación quirúrgica.

La presión sanguínea tiende a caer durante el mantenimiento en relación directa a la profundidad de la anestesia, pero el ritmo cardíaco permanece estable. Con la respiración controlada y una $PaCO_2$ normal, el gasto cardíaco tiende a mantenerse a pesar de un aumento en la profundidad de la anestesia principalmente a través de un aumento de la frecuencia cardíaca compensada con una reducción del volumen sistólico. Con la respiración espontánea la hipercapnia resultante puede aumentar la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco por encima de los niveles de vigilia.

El flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado durante la anestesia ligera con Forane pero tiende a aumentar al profundizarse sus niveles. Los aumentos en la presión del líquido cefalorraquídeo pueden ser prevenidos o revertidos hiperventilando al paciente antes o durante la anestesia.

Los cambios electroencefalográficos y las convulsiones son extremadamente raros con Forane. En general, Forane produce una patente electroencefalográfica similar a aquella observada con otros anestésicos volátiles.

Forane aparentemente sensibiliza el miocardio a la adrenalina. Datos limitados sugieren que la infiltración subcutánea de hasta 50 ml de una solución 1:200.000 de adrenalina no induce arritmias ventriculares en pacientes anestesiados con Forane.

La relajación muscular puede ser adecuada para algunas operaciones intraabdominales a niveles normales de anestesia, pero si se requiriera mayor relajación pueden ser utilizadas pequeñas dosis de relajantes musculares intravenosos.

Forane puede utilizarse para la inducción y mantenimiento de la anestesia general. No hay datos adecuados disponibles que establezcan su lugar en el embarazo.

Un metabolismo relativamente pequeño de Forane ocurre en el organismo. En el período postoperatorio solamente un 0,17% del Forane administrado puede ser recuperado como metabolitos urinarios. Los valores séricos pico de flúor inorgánico usualmente promedian menos de 5 micro moles/litro y ocurren alrededor de 4 horas después de la anestesia, retornando a valores normales dentro de las 24 horas. No se ha informado signos de daño renal después de la administración de Forane. Los metabolitos conocidos de Forane han demostrado ser no tóxicos o estar presentes en concentraciones demasiado bajas para ser dañinos.

### ADVERTENCIAS

Forane aumenta marcadamente el flujo sanguíneo cerebral a niveles más profundos de anestesia. Puede haber un aumento transitorio de la presión del líquido cefalorraquídeo, el cual puede ser totalmente reversible con la hiperventilación.

Dado que los niveles de anestesia pueden verse alterados fácil y rápidamente, solamente deberán utilizarse vaporizadores que produzcan concentraciones y flujos predecibles. La hipotensión y depresión respiratoria aumentan a medida que la anestesia se profundiza.

Se ha recibido información sobre la prolongación del intervalo QT en el ECG asociado a torción de punta (fatal en casos excepcionales). Se recomienda precaución al administrar Isoflurano a pacientes en riesgo de prolongación del QT. Se recomienda precaución al administrar Isoflurano a pacientes con trastornos mitocondriales.

De la misma manera que otros agentes inhalatorios, el isoflurano tiene efectos relajantes sobre el útero con el potencial riesgo de sangrado uterino. El criterio clínico debería ser observado cuando se utiliza isoflurano durante la anestesia en obstetricia. Debería considerarse la utilización de la concentración más baja posible de isoflurano en las cirugías obstétricas.

Se han reportado casos aislados de aumento de la carboxihemoglobina con el uso de agentes inhalatorios fluorinados con una parte de difluorometilo (por ejemplo, Desflurano, Enflurano e Isoflurano). No se producen concentraciones clínicamente significativas de monóxido de carbono en presencia de absorbedores normalmente hidratados. Se deberá tener cuidado en seguir las instrucciones del fabricante respecto de los absorbedores de dióxido de carbono.

Se han informado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de la anestesia general con agentes de esta clase cuando se utilizan junto con absorbedores desecados de $CO_2$, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, Baralyme). Cuando un médico

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 32 MESA DE ENTRADAS

3365

## PROYECTO DE PROSPECTO

sospeche que el absorbedor de $CO_2$ puede estar desecado, éste será reemplazado antes de la administración de Isoflurano. El indicador de color de la mayoría de los absorbedores de $CO_2$ no necesariamente cambia como resultado de la desecación, por lo tanto, la pérdida o cambio significativo de color no deberá ser tomado como evidencia de una adecuada hidratación. Los absorbedores de $CO_2$ deberán ser reemplazados periódicamente, independientemente del estado del indicador de color.

**PRECAUCIONES**

**Generales**: como todo agente anestésico potente, Forane debe ser administrado en ambientes adecuadamente equipados para la anestesia y por personal familiarizado con el manejo del paciente anestesiado y la farmacología de la droga.

Debido a que los niveles anestésicos pueden verse alterados fácil y rápidamente con Forane deberán emplear únicamente vaporizadores que administren la cantidad predecible del anestésico con razonable exactitud, o técnicas durante las cuales las concentraciones inspiradas o espiradas puedan ser monitorizadas.

El grado de hipotensión y depresión respiratoria puede ser indicador de la profundidad anestésica.

Los informes demuestran que Forane puede producir daño hepático variando desde leves aumentos transitorios de enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fatal en muy raras circunstancias. Se ha informado que la exposición previa a anestésicos halogenados, especialmente si el intervalo es menor de tres meses, puede incrementar el potencial para el daño hepático.

Independientemente del anestésico empleado, el mantenimiento de una hemodinamia normal es importante para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con coronariopatías.

Como ocurre con otros agentes halogenados, Forane debe ser utilizado con precaución en pacientes con aumento de la presión intracraneana. En tales casos la hiperventilación podrá hacerse necesaria.

La acción de los relajantes no despolarizantes es marcadamente potenciada por Forane.

Isoflurano debería ser administrado con precaución a pacientes que pueden desarrollar broncoconstricción ya que puede ocurrir broncoespasmo.

Isoflurano 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, de ser necesario, asistida.

Como ocurre con otros anestésicos generales, Forane puede producir una leve disminución en la función intelectual durante 2 a 4 días después de la anestesia. Como con otros anestésicos, los pequeños cambios en el estado anímico y en los síntomas pueden persistir hasta 6 días luego de la administración (ver EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS).

**Embarazo**: no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Isoflurano debería ser utilizado durante el embarazo, solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo potencial.

De la misma manera que otros agentes inhalatorios, el isoflurano tiene efectos relajantes sobre el útero con el potencial riesgo de sangrado uterino. El criterio clínico debería ser observado cuando se utiliza isoflurano durante la anestesia en obstetricia. Debería considerarse la utilización de la concentración más baja posible de isoflurano en las cirugías obstétricas.

Las pérdidas hemáticas observadas con Forane en pacientes transitando la terminación del embarazo fueron comparables con las observadas después de la anestesia con otros agentes inhalatorios.

**Cesárea**: en la operación cesárea, concentraciones de hasta 0.75% han demostrado ser seguras y eficaces para el mantenimiento de la anestesia

**Pediatría - niños menores de 2 años de edad**: Forane puede ser utilizado en recién nacidos o en niños menores de 2 años con aceptable margen de seguridad y eficacia y es compatible con todas las drogas comúnmente empleadas en la práctica anestésica.

**Lactancia**: no se conoce si Forane se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas lo hacen, se debe observar precaución cuando Forane es administrado a mujeres durante este período.

**Hipertermia maligna**: en individuos susceptibles, la anestesia con Forane puede desencadenar un estado hipermetabólico musculoesquelético que podría aumentar la demanda de oxígeno o producir el síndrome clínico conocido como

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 12° 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 ENTRADAS

3365

## PROYECTO DE PROSPECTO

Las reacciones adversas observadas con la administración de Forane son en general extensiones dosis dependientes de los efectos farmacofisiológicos e incluyen depresión respiratoria, hipotensión y arritmias.

Potenciales efectos no deseados incluyen hipertermia maligna, hiperpotasemia, elevación de la CPK y mioglobinuria (ver PRECAUCIONES).

Paro cardíaco, bradicardia y taquicardia han sido observados con la inhalación general de drogas anestésicas, incluyendo al isoflurano. Se ha recibido información sobre la prolongación del intervalo QT en el ECG asociado a torción de punta (fatal en casos excepcionales).

Broncoespasmo y laringoespasmo debido a irritación de las vías aéreas se ha informado durante la inhalación de anestésicos volátiles.

Cambios electroencefalográficos y convulsiones han sido observados con isoflurano.

Forane potencia el efecto miorrelajante de todos los relajantes musculares, sobre todo de los no despolarizantes, y la concentración alveolar mínima se ve reducida por la administración concomitante de $N_2O$ en adultos.

Casos aislados de aumento de la carboxihemoglobina se han informado con la utilización de agentes inhalatorios fluorinados.

Isoflurano, como otros agentes inhalatorios, tiene efectos relajantes sobre la musculatura uterina con el potencial riesgo de sangrado uterino. También se ha observado en el período postoperatorio temblores, náuseas, vómitos, íleo, agitación y delirio.

Han sido observados aumentos transitorios de la bilirrubina en sangre, de la glucosa en sangre y de la creatinina plasmática, con disminución de la urea, del colesterol y de la fosfatasa alcalina. Como con otros anestésicos generales se han observado elevaciones transitorias en el recuento de glóbulos blancos, aún en ausencia de stress quirúrgico.

Los informes demuestran que Forane puede producir daño hepático variando desde leves aumentos transitorios de enzimas hepáticas hasta necrosis hepática fatal en muy raras circunstancias.

Se han recibido reportes infrecuentes de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis de contacto, erupción, disnea, sibilancias, malestar en el pecho, edema facial o reacción anafiláctica), especialmente asociadas con exposición ocupacional prolongada a agentes anestésicos inhalatorios, incluyendo Isoflurano. Dichas reacciones han sido confirmadas mediante tests clínicos (por ejemplo con metacolina).

La etiología de las reacciones anafilácticas experimentadas durante la exposición al anestésico inhalatorio es, sin embargo, poco clara, debido a la exposición concomitante a múltiples drogas, muchas de las cuales se sabe que causan dichas reacciones.

Niveles mínimamente elevados de fluoruros inorgánicos en suero ocurren durante y después de la anestesia con isoflurano debido a la degradación de este agente. Es poco probable que los bajos niveles de fluoruros inorgánicos observados puedan causar toxicidad renal dado que están bien por debajo del umbral propuesto para la aparición de la toxicidad renal.

### SOBREDOSIS

En casos de sobredosificación, o lo que pudiera parecerlo, deberá interrumpirse la administración de la droga, establecer una vía aérea permeable e iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno puro. Hipotensión y depresión respiratoria han sido observadas. Se recomienda un monitoreo cercado de la presión sanguínea y de la respiración. Medidas de soporte vital pueden ser necesarias para corregir la hipotensión y la depresión respiratoria resultantes de niveles excesivamente profundos de anestesia (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

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

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 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 35 FECHA DE ENTRADA

3365

# PROYECTO DE PROSPECTO

## ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura ambiente (15-30°C). Forane no contiene aditivos y ha demostrado ser estable a temperatura ambiente por períodos 5 años o más.

## PRESENTACION

Envases conteniendo 50 y 100 ml.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43427.

Elaborado por Aesica Queenborough Ltd, UK - Fraccionado por: Abbott Laboratories Argentina S.A. Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

*Fecha de última revisión: Marzo 2014*

*Aprobado por Disposición*

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