



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11897-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 24 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0001-000212-14-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000212-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

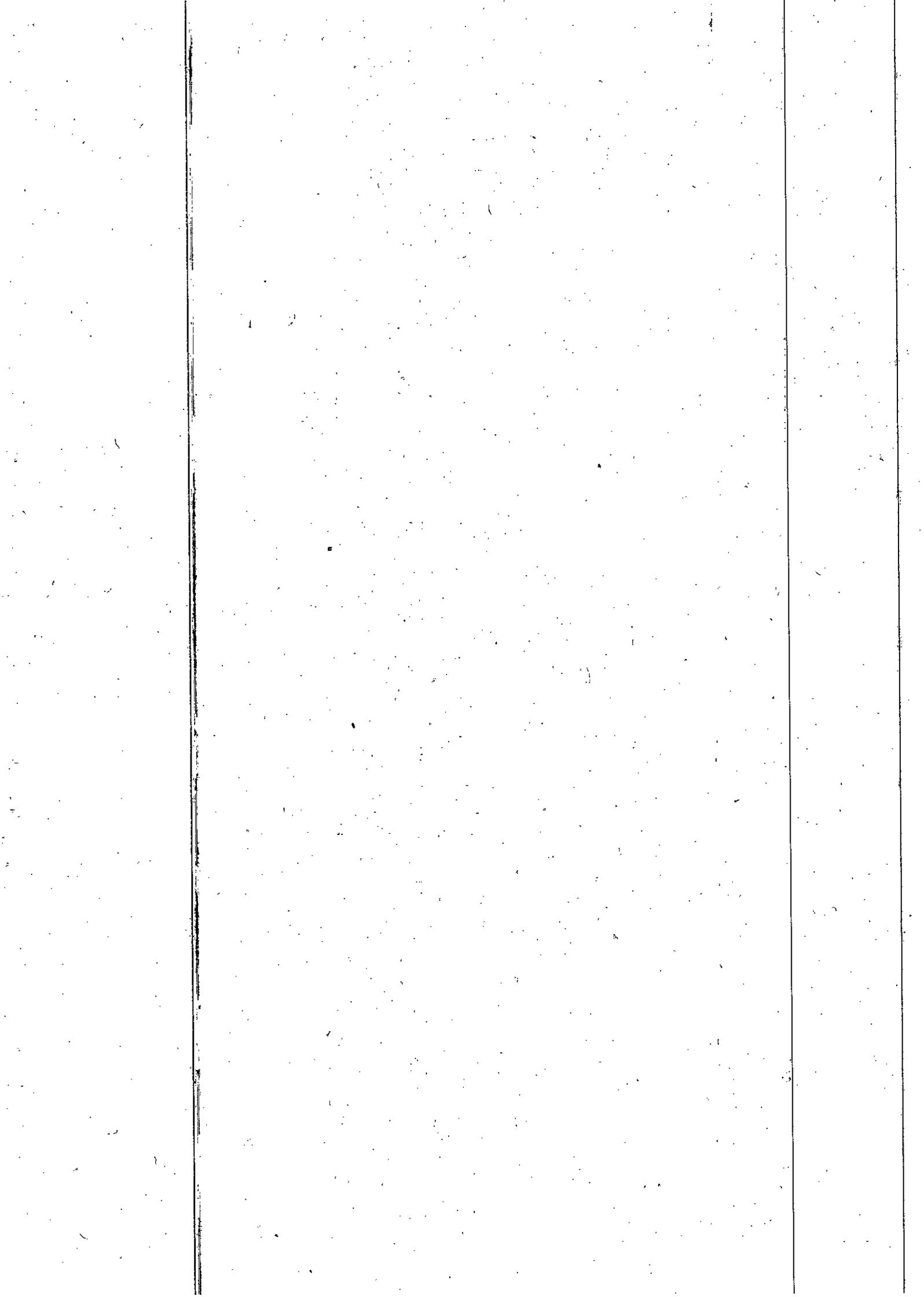
Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.



Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma No corresponde. en representación de LABORATORIOS IMA SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SEVOCRIS y nombre/s genérico/s SEVOFLURANO, con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 04/09/2014 15:02:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 04/09/2014 15:02:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 04/09/2014 15:02:40.

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la 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.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000212-14-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.11.24 17:40:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**SEVOCRIS®**  
**SEVOFLURANO 100%**  
**LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN**

**PROYECTO PROSPECTOS**



en agua, pero miscible con etanol, éter, cloroformo o benceno de petróleo. Es un anestésico volátil, no inflamable y no explosivo, como definido por los requisitos de la Comisión Electrotécnica Internacional 601-2-13.

#### Degradación del Sevoflurano:

El Sevoflurano es estable cuando es almacenado bajo condiciones normales de luminosidad ambiente. No ocurre degradación identificable en la presencia de ácidos fuertes o calor.

El SEVOCRIS® (Sevoflurano) no presenta efecto corrosivo sobre el cobre, latón, aluminio, acero inoxidable, bronce, bronce cubierto con níquel, bronce cromado, o la aleación de cobre y berilio.

Los anestésicos inhalatorios pueden sufrir degradación bajo exposición a absorbentes de CO<sub>2</sub>, dentro de la máquina de anestesia. Cuando es usado como es orientado con absorbentes frescos, la degradación del Sevoflurano es mínima, y los degradantes, indetectables o no-tóxicos. La degradación del Sevoflurano y la formación del producto subsiguiente son realizadas por aumento de la temperatura del absorbente, el absorbente de CO<sub>2</sub> deshidratado o resecado (especialmente que contiene potasio, por ejemplo, cal baritada), concentración aumentada de Sevoflurano y bajo flujo de gas fresco.

El Sevoflurano puede sufrir degradación alcalina por dos vías. La primera resulta de la pérdida del fluoruro de hidrógeno con la formación del pentafluoroisopropanil fluorometil éter (PIFE o también conocido como Compuesto A). La segunda vía para la degradación del Sevoflurano ocurre solamente en la presencia de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados y conduce a la disociación del Sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído.

El HFIP no tiene efectos tóxicos, no es genotóxico, es rápidamente glucuronizado y depurado, y tiene una toxicidad comparable al Sevoflurano.

El formaldehído está presente durante el proceso metabólico normal. Después de expuesto a absorbentes altamente desecados, el formaldehído puede inclusive degradarse en metanol y formiato. El metabolito formiato puede contribuir a la formación del monóxido de carbono, en la presencia de alta temperatura.

El metanol puede reaccionar con el Compuesto A, formando el Compuesto B por adición metoxi. El Compuesto B puede sufrir la eliminación HF posterior, formando los Compuestos C, D y E. Como los absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, cal baritada), puede ocurrir la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, Compuesto A y quizás de algunos de sus productos de degradación, Compuestos B, C y D.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

#### Farmacodinamia:

Estudios con el Sevoflurano en el hombre en diversas especies animales demostraron que este agente no es irritante y tiene un rápido inicio de acción, induce a anestesia generalmente de forma suave y más rápida de lo que la producida con halotano.

La administración ha sido asociada a la inducción anestésica con pérdida de conciencia rápida y suave, así como la rápida recuperación después de la discontinuación de la anestesia.

La inducción es acompañada por un mínimo de excitación o señales de irritación en el tracto respiratorio superior, ausencia de evidencias de estimulación, de salivación o secreciones en el árbol traqueobronquial, así como ausencia de estimulación del SNC. En estudios con pacientes pediátricos, que recibieron inducción anestésica por máscara, la incidencia de tos fue más baja con Sevoflurano que con el halotano, de modo estadísticamente significativa.

El nivel de la anestesia es dependiente de la concentración y del tiempo, puede ser ajustado rápidamente mediante la alteración de estas variables. Así como otros anestésicos inhalatorios potentes, el Sevoflurano deprime la función respiratoria y la presión arterial media de forma dependiente de la dosis. Las muertes causadas por anestesia excesiva en todas las especies animales fueron debidas a la parada respiratoria.

Estudios en humanos y animales (perros) demostraron que el umbral arritmogénico para Sevoflurano, inducido por epinefrina, fue comparable al del isoflurano y mayor que para halotano. Estudios en perro demostraron que el Sevoflurano no reduce la perfusión colateral del miocardio.

En estudios clínicos, la incidencia de isquemia miocárdica e infarto del miocardio, en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica, fueron comparables entre Sevoflurano e isoflurano. Estudios en animales hicieron evidente que la circulación sanguínea regional (por ejemplo, circulación hepática, cerebral o renal) se mantiene adecuada con el Sevoflurano.

En estudios con animales (perros y conejos) y estudios clínicos, los cambios en la hemodinámica cerebral (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral/velocidad del flujo sanguíneo, tasa de metabolización cerebral del oxígeno y presión de perfusión cerebral) fueron comparables entre Sevoflurano e isoflurano. Sevoflurano tiene efecto mínimo en la presión intracraneal y preserva la receptividad al CO<sub>2</sub>. Incluso en exposición anestésica prolongada, hasta aproximadamente 9 horas, el Sevoflurano no afecta la capacidad de concentración renal.

Concentración Alveolar Mínima: La concentración alveolar mínima (CAM) es la concentración alveolar a la cual el 50% de los individuos no manifiestan respuesta motora a un estímulo de incisión/doloroso. De acuerdo con diferentes grupos de edad, existen diferentes equivalentes de CAM para Sevoflurano (ver Posología y Administración). La CAM de Sevoflurano en oxígeno fue determinada en 2,05%, para un individuo adulto de 40 años.

Como observado con otros agentes anestésicos halogenados, los valores de CAM disminuyen con la edad y en la presencia de óxido nitroso.

En un estudio realizado en perros no fue observada la presencia de arritmias espontáneas, ni fibrilaciones ventriculares ocurren con la administración de epinefrina en dosis de hasta 32 ng/kg. Dosis arritmogénicas para el halotano e isoflurano fueron  $1,9 \pm 0,1$  y  $6,7 \pm 1,8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , respectivamente. La concentración alveolar mínima (CAM), una medida de potencia anestésica, fue determinada en varios habitantes. En adultos humanos las determinaciones de la CAM para Sevoflurano varían de 1,7% (estudio realizado en Japón) al 2,05% (estudio realizado en los EE.UU.). La CAM fue determinada en 2,5% para niños con edad variando entre 3 y 12 años y, por otro lado, en 3,3% para pacientes con edad inferior a 6 meses.

La CAM también fue menor para los pacientes ancianos que para otros pacientes adultos. Los valores de la CAM determinados para pacientes de varios grupos de edad están en la siguiente tabla:

CAM PARA SEVOFLURANO POR RANGO DE EDAD DE PACIENTES			
PACIENTES	PAÍS	VARIACIÓN DE EDAD	CAM (%)
ADULTOS	JAPÓN	30 - 59 años	1,71
			0,66 en 60 - 70% N <sub>2</sub> O
	EE.UU.	30 - 48 años	2,05
ANCIANOS	JAPÓN	63 - 82 años	1,48
NIÑOS	JAPÓN	3 - 5,7 años	2,49
	CANADÁ	0 - < 30 DÍAS	3,27
		1 - < 6 MESES	3,28
		6 - < 12 MESES	2,47
		1 - < 3 años	2,74
		1 - < 3 años	1,99 en 60% N <sub>2</sub> O
		3 - 5 años	2,49
		5 - < 12 años	2,57

#### **Farmacocinética:**

**Solubilidad:** La baja solubilidad del Sevoflurano en la sangre podría sugerir que las concentraciones alveolares deben aumentar rápidamente durante la inducción, disminuyendo también de forma rápida cuando se da la discontinuidad del agente inhalado. Esto fue confirmado mediante de un estudio clínico, en el cual las concentraciones de la inspiración y del final de la expiración (Fi y Fa) fueron medidas. La tasa de aumento en las concentraciones alveolares durante la inducción (Fa/Fi) fue 0,85 y la tasa de disminución siguiendo la discontinuidad de la inhalación (Fa/Fao) fue de 0,15, donde:

Fa = Concentración en el final de la expiración.

Fi = Concentración inspirada.

Fao = Concentración al final de la expiración, antes del final de la anestesia.

**Distribución:** Los efectos del Sevoflurano en el desplazamiento de drogas ligadas a las proteínas séricas y a los tejidos no fueron investigados. Otros anestésicos volátiles fluorados han demostrado, in vitro, desplazar drogas ligadas a las proteínas séricas y a los tejidos. El significado clínico de este hecho es desconocido. Bajo este aspecto, los estudios clínicos han demostrado que no existe efectos indeseables cuando el Sevoflurano es administrado a pacientes que hacen uso de otros fármacos que tengan fuerte ligación proteica y con pequeño volumen de distribución (por ejemplo, fenitoína).

**Metabolismo:** La eliminación pulmonar rápida del Sevoflurano minimiza el monto de anestésico disponible para metabolización. En humanos, menos del 5% del Sevoflurano absorbido es metabolizado y el resto del compuesto básicamente excretado por los pulmones. El producto primario de la biotransformación, vía citocromo P450 2E1, incluye fluoruros inorgánicos, dióxido de carbono (o fragmento de carbono) y hexafluoroisopropanol (HFIP); ambos son rápidamente excretados en la orina, siendo el último como un conjugado glucurónico.

No fueron identificadas otras vías metabólicas para el Sevoflurano. Es el único anestésico fluorado que no es metabolizado en ácido trifluoroacético.

**Ion fluoruro:** Las concentraciones del ion fluoruro son influenciados por la duración de la anestesia, por la concentración del Sevoflurano administrado, y por la composición de la mezcla de gases anestésicos. La desfluoración no es inducible por barbitúricos.

Toxicología: Estudios de toxicidad de dosis única fueron conducidos con un número de especies animales. Con cada especie, la inducción de la anestesia fue rápida y suave, sin resistencia, señales de respiración jadeante ("gasping") u otras indeseables. Muertes por exposición a concentraciones letales fueron debidas a la parada respiratoria. En los animales estudiados, la exposición no fue asociada a ninguna toxicidad orgánica específica, ni de desarrollo. La concentración anestésica mediana (AC50) en ratones fue de 1,4% y la concentración letal mediana (LC50) de 8,3%. Una muestra de 344 ratas Fisher fue anestesiada dentro de 2 a 3 minutos después de la exposición a 1,4% de Sevoflurano, hasta 10 horas. Ningún perjuicio funcional o morfológico transcurrió de la administración de Sevoflurano. En un estudio sobre reproducción, el Sevoflurano no causó efectos significativos en la capacidad reproductiva de machos o hembras expuestos a concentraciones de hasta 1,0 CAM (2,2%). Estudios posteriores indican que el Sevoflurano no es un elemento tóxico selectivo para la fase de desarrollo.

El nivel promedio sérico de pico de fluoruro inorgánico después de 4 horas de la administración de Sevoflurano fue de 29,1  $\mu$ M; los niveles de fluoruro declinaron subsiguientemente de forma rápida. El único efecto adverso aparente, siguiéndose la administración del Sevoflurano, fue pérdida de peso corporal para animales anestesiados durante 10 horas. La mayor parte de este evento ocurrió durante el primer día después de la anestesia, cuando los animales no parecían alimentarse bien. No hubo deficiencia morfológica o funcional siguiéndose la administración del agente anestésico.

Un estudio de toxicidad subaguda fue conducido utilizándose un sistema circular cerrado de absorción con cal sodada, en el cual las ratas Sprague-Dawley fueron expuestas a 2,2% de Sevoflurano por 1 o 3 horas, 5 días por semana, durante 2 semanas. En otro estudio, perros beagle fueron similarmente expuestos durante 3 horas por día, 5 días por semana, durante 2 semanas, a 5-8% de Sevoflurano. Los resultados de estos estudios revelaron ausencia de alteraciones relacionadas al Sevoflurano.

*Compuesto A:* En situaciones clínicas, la circulación de vapor de Sevoflurano mediante el uso de la cal sodada/cal baritada resulta en la formación de un producto de degradación conocido como compuesto A, [fluorometil- 2,2-difluoro-1- (trifluorometil) vinil éter (PIFF)].

Un estudio de toxicidad aguda en ratas Wistar indicó que la LC50 (concentración letal 50%) del Compuesto A fue 1.050 - 1.090 ppm en animales expuestos durante 1 hora, y 400 - 420 ppm en animales expuestos durante 3 horas (las concentraciones letales promedio fueron aproximadamente 1070 y 330 para 490 ppm, respectivamente). Las ratas fueron expuestas a 30, 60 o 120 ppm del Compuesto A en un estudio de toxicidad crónica durante 8 semanas, involucrando 24 exposiciones, durante 3 horas cada exposición. Ninguna evidencia de toxicidad aparente fue observada con estos animales, además de pérdida de peso corporal en hembras, en el último día del estudio.

En otro estudio, el Compuesto A fue administrado a ratas Sprague-Dawley por exposición inhalatoria nasal, en un sistema abierto (25, 50, 100 ó 200 ppm) [0,0025 a 0,05%]; el grupo control fue expuesto al medio ambiente. El umbral, en el cual las alteraciones reversibles en los parámetros clínicos y urinarios indicaron alteraciones renales (aumentos de urea, glucosa, creatinina, proporción creatinina/proteína, proporción creatinina/N-acetilo-glucosaminas y dosis-dependientes) fue de 114 ppm de Compuesto A. Las lesiones histológicas fueron todas reversibles. Son esperados niveles más elevados de Compuesto A (degradación del Sevoflurano), o de 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoroetileno (BCDFE) (degradado/metabolito del halotano) en pequeños roedores que en humanos, ya que la captación inhalatoria es sustancialmente mayor

en ratas que en humanos. Además de eso, la actividad de una enzima importante (beta-liase), involucrada en la nefrotoxicidad haloalcalina, es diez veces mayor en ratas que en humanos. Existen relatos de aumento de las concentraciones del Compuesto A con aumento de la temperatura del absorbente, con el aumento de la concentración de Sevoflurano y con la disminución de las tasas de flujo de gas corriente. Han sido relatado que la concentración del Compuesto A, aumenta significativamente con una deshidratación prolongada de la cal baritada. Bajo situación clínica, las más altas concentraciones de Compuesto A en el circuito anestésico, con cal sodada como absorbente de CO<sub>2</sub>, fueron de 15 ppm para pacientes pediátricos y de 32 ppm para adultos. Sin embargo, concentraciones de 61 ppm fueron encontradas en pacientes bajo sistemas con cal baritada como absorbente de CO<sub>2</sub>. El nivel de Compuesto A en el cual ocurre toxicidad para humanos no es conocido. Aunque la exposición al Sevoflurano en sistemas de bajo flujo es limitada, no existe evidencia de disfunción renal atribuida al Compuesto A.

**Compuesto B:** En situaciones clínicas, la concentración de Compuesto B detectada en el circuito anestésico no excedió de 1,5 ppm. Exposición inhalatoria al Compuesto B, bajo concentración hasta 2.4GG ppm (G, 24%), durante tres horas, resultó en ausencia de eventos adversos en los parámetros renales o en la histología del tejido en ratas Wistar.

Estudio de toxicidad reproductiva en desarrollo de ratas y conejos no produjeron evidencias de desordenes de desarrollo o desempeño de reproducción perjudicado debido a la exposición al Sevoflurano.

Pruebas de mutagenicidad conducidos con este agente anestésico se mostraron negativos.

#### **Estudios de eficacia y seguridad clínica:**

**Eficacia:** Numerosos estudios clínicos fueron conducidos con Sevoflurano, administrado en pacientes adultos y pediátricos. Los resultados demostraron que el Sevoflurano proporciona una inducción rápida y suave, así como una recuperación rápida de la anestesia. Cuando comparado con los anestésicos estándares, el Sevoflurano fue asociado a tiempos más rápidos para inducción y también para eventos del despertar anestésico, como respuesta a órdenes y orientación.

**Anestesia en adultos:** En estudios con adultos en los cuales fue realizada la inducción por máscara, fue demostrado que el Sevoflurano promueve la inducción anestésica rápida y suave. En 28 estudios que involucraron 3.591 pacientes adultos (2.022 con Sevoflurano, 1196 con isoflurano, 111 con enflurano, 262 con propofol), quedó demostrado que el Sevoflurano es un agente efectivo para el mantenimiento anestésico; de la misma manera haciéndose evidente como agente apropiado para uso en neurocirugía, cirugía tipo cesariana, para pacientes sometidos a revascularización cardiaca y para los pacientes no-cardiópatas con riesgo de isquemia miocárdica.

**Anestesia pediátrica:** En 5 estudios que involucraron 1.498 pacientes (837 con Sevoflurano, 661 con halotano), quedó demostrado que el Sevoflurano es un agente efectivo para inducción y mantenimiento anestésicos. La inducción anestésica por máscara tuvo un tiempo de inducción más corto e incidencia de tos menor que el halotano, estadísticamente de modo significativo.

**Seguridad:** Estudios clínicos en una variedad de pacientes (adultos, niños, ancianos, los que sufren de nefropatías, hepatopatías, obesos, pacientes sometidos a la revascularización cardiaca, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a repetidas cirugías, pacientes sometidos a cirugías con más de 6 horas de duración), los resultados de los parámetros de laboratorios (por ejemplo, AST, ALT, fosfatasa alcalina, creatinina sérica y urea), así como la incidencia de eventos adversos relatados por los investigadores con relación a las

funciones renales y hepáticas demostraron que el Sevoflurano no tiene efecto clínico significativo sobre las funciones renales y hepáticas, ni exacerbó disfunción hepática o renal previamente existente. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Sevoflurano y los anestésicos estándares en la proporción de pacientes que tuvieron alteraciones en los parámetros químicos clínicos. El impacto en la función renal fue comparable entre el Sevoflurano y las drogas de referencia, entre tipos de circuitos de anestesia, entre tasas de flujo, y entre pacientes con o sin las concentraciones de fluoruro inorgánico mayor o igual a 5G lJM. La inci-incidencia de disfunción renal fue menor que el 1% tanto para el Sevoflurano (0,17%) cuanto a las drogas de referencia (0,22%) (isoflurano, halotano, enflurano y propofol). En todos los casos existió una causa alternativa o explicación razonable para la aparición de la disfunción renal.

*Disfunción hepática:* el Sevoflurano es efectivo y bien tolerado como agente anestésico primario para el mantenimiento anestésico en pacientes con disfunción hepática clase Child-Pugh A y B. No Exacerbó enfermedad hepática preexistente.

*Disfunción renal:* En nefropatías con creatinina sérica basal, mayor o igual a 1,5 mg/dL (130 micromole/L), el Sevoflurano demostró no causar empeoramiento de la función renal.

Los niveles plasmáticos de fluoruros inorgánicos alcanzaron el máximo durante las primeras dos horas después de la anestesia, declinando subsiguientemente. En estos estudios, los niveles plasmáticos de fluoruros inorgánicos mayores que 50 lJM fueron observados en aproximadamente 7,4% de los pacientes adultos, sin evidencia de toxicidad o disfunción renal. Las reacciones adversas encontradas con la administración de Sevoflurano fueron, dependiente de dosis de los efectos fármaco-fisiológicos (ver Reacciones Adversas).

#### **CONTRAINDICACIONES:**

El medicamento es contraindicado en caso de sensibilidad o alergia conocida al Sevoflurano, o a cualquier otro agente anestésico halogenado (ej: historia de hepatotoxicidad, usualmente incluyendo enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia temporalmente relacionada a anestesia con uno de estos agentes). Susceptibilidad genética conocida o sospecha a la hipertermia maligna.

#### **ADVERTENCIAS:**

**El Sevoflurano debe ser administrado sólo por médicos capacitados en la administración de anestesia general.**

**RECURSOS PARA EL MANTENIMIENTO DE LA PERMEABILIDAD DE LAS VÍAS AÉREAS, VENTILACIÓN ARTIFICIAL, ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO Y RESUCITACIÓN CIRCULATORIA DEBEN ESTAR DISPONIBLES INMEDIATAMENTE.**

Puesto que los niveles de anestesia pueden ser cambiados fácil y rápidamente, debe utilizarse sólo vaporizadores calibrados para Sevoflurano. Hipotensión y depresión respiratoria aumentan en la medida en que la anestesia se profundiza.

El uso de agentes anestésicos inhalatorios se ha asociado a raros aumentos en los niveles de potasio sérico que resultaron en arritmias cardíacas y muerte de pacientes pediátricos durante el período posoperatorio. Los pacientes con enfermedades neuromusculares manifiestos o latentes, particularmente con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina fue asociado a la mayoría de estos casos, pero no a todos. Estos pacientes también mostraron elevaciones significantes de los niveles de creatina quinasa y, en algunos casos, alteraciones en la orina consistentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud de este cuadro a la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió señales o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Intervención precoz y agresiva

para el tratamiento de la hipercalemia y arritmias resistentes es recomendable, así como la subsiguiente evaluación de enfermedades neuromusculares latentes.

### **PRECAUCIONES:**

Generales: Durante el mantenimiento anestésico, aumento de la concentración de Sevoflurano produce disminución dependiente de dosis en la presión sanguínea. La disminución excesiva de la presión sanguínea puede estar relacionada al plano de profundidad de la anestesia y en estos casos, puede ser corregida por la disminución de la concentración de Sevoflurano inspirado. Como con todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronarias.

Como con los otros anestésicos, una adecuada evaluación y monitoreo de la recuperación del paciente es necesaria antes de la liberación del mismo de la sala de recuperación.

Así como los demás anestésicos, el mantenimiento de la hemodinámica es importante en el sentido de evitarse la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

Informaciones a los pacientes: Aunque la recuperación de la conciencia generalmente ocurre dentro de minutos después de la administración de Sevoflurano, el impacto sobre la función intelectual por 2 o 3 días después de la anestesia no fue estudiado. Como con otros anestésicos, pequeñas alteraciones de comportamiento y síntomas pueden persistir por diversos días después de la administración del anestésico. Los pacientes deben ser advertidos de que el desempeño en actividades que requieran atención constante, tales como conducir vehículos motorizados u operar máquinas pesadas, puede ser perjudicado por algún tiempo después de la anestesia general.

Carcinogénesis, mutagénesis: No fueron realizados estudios sobre carcinogenicidad. Ningún efecto mutagénico fue observado, conforme el estudio realizado por la prueba de Ames. Aberraciones cromosómicas no fueron inducidas en cultivos de células de mamíferos.

Uso en el embarazo: Estudios de reproducción fueron realizados en ratas y conejos en dosis de hasta 1,0 CAM (concentración alveolar mínima) y no revelaron cualquier evidencia de daño a la fertilidad o perjuicio al feto causados por el Sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y por lo tanto, el Sevoflurano debe ser usado durante el embarazo apenas si es absolutamente necesario. El Sevoflurano no es recomendado durante el embarazo a menos que se justifique el potencial riesgo-beneficio de la madre y el feto.

La seguridad del Sevoflurano fue demostrada en el estudio clínico, tanto para las madres como para los conceptos, cuando es utilizado para anestesia de parto tipo cesárea; la seguridad para uso durante el trabajo de parto y parto normal no fue demostrada.

Lactancia: No se sabe si el Sevoflurano es excretado en la leche humana. Debido al hecho de que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se debe tener cautela cuando se administra Sevoflurano a mujeres en fase de lactación.

Hipertermia maligna: Así como otros agentes inhalatorios, la anestesia con Sevoflurano puede causar un estado hipermetabólico de la musculatura esquelética en individuos susceptibles, llevando a una demanda de oxígeno elevada y a un síndrome clínico conocida como hipertermia maligna. Este síndrome es caracterizada por la hipercapnia e incluye, características inespecíficas, tales como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o inestabilidad de presión sanguínea (también debe observarse que muchas de estas señales inespecíficas pueden aparecer debido a otras situaciones como, por ejemplo, anestesia leve e hipoxemia aguda, hipercapnia e hipovolemia). Un aumento en el metabolismo global puede ser reflejado en la elevación

de la temperatura (el cual puede subir rápida y precozmente, o sino tardíamente, pero usualmente no es la primera señal de metabolismo aumentado) y en el aumento en la concentración expirada de  $pCO_2$ . Pueden ocurrir Hipoxemia, juntamente con una acidosis hiperclorémica y déficit básico.

El tratamiento consiste en la discontinuación de los agentes causadores (ej.: Sevoflurano), administración de dantroleño sódico intravenoso y aplicación de medidas de soporte. Estas medidas incluyen esfuerzos en el sentido de restablecer la temperatura corpórea para el normal, dar soporte circulatorio y respiratorio conforme indicados, y controlar los disturbios acido-base e hidroelectrolítico (consultar el prospecto de dantroleño sódico intravenoso para informaciones adicionales sobre el control del paciente). Insuficiencia renal puede aparecer más tarde, y el flujo urinario debe mantenerse en la medida de lo posible. La hipertermia maligna ha sido observada con la exposición al Sevoflurano en porcinos susceptibles a esa ocurrencia.

Anestesia neuroquirúrgica: en pacientes con riesgo de elevación de la presión intracraneal, el Sevoflurano deberá administrarse con precaución, juntamente con medidas que reduzcan la presión intracraneal, tales como la hiperventilación. En estudios realizados en conejos, tanto el Sevoflurano como el isoflurano, a un nivel de 1,0 CAM al final de la expiración, causaron una reducción significativa en la tasa metabólica cerebral para el oxígeno, alrededor del 50%. Ningún agente causó una alteración en el flujo sanguíneo cerebral global o cortical durante la administración de 0,5 y de 1,0 CAM.

Usos en ancianos: La CAM disminuye con el pasar de la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar el CAM en un paciente de 80 años es de aproximadamente 50% de aquella requerida para un paciente de 20 años.

Disfunción Renal: Debido al bajo número de casos estudiados de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal mayor que 1,5 mg/dl), la seguridad del uso de Sevoflurano en este grupo de pacientes aún no puede ser establecida completamente. Por lo tanto, el Sevoflurano debe ser utilizado con cautela en pacientes con insuficiencia renal.

Sustitución de los absorbentes de  $CO_2$  resecados: Casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en el aparato de anestesia fueron relatados durante el uso de Sevoflurano en conjunto con el uso de absorbentes de  $CO_2$  deshidratados o resecados, específicamente aquellos que contiene hidróxido de potasio (por ejemplo, cal baritada). Un aumento tardío poco común, o un declino inesperado de la concentración establecida en el vaporizador, puede estar asociado al excesivo calentamiento de los absorbentes de  $CO_2$ .

Una reacción exotérmica, una degradación exacerbada de Sevoflurano, y una producción de productos de degradación (vea la descripción) pueden ocurrir cuando los absorbentes de  $CO_2$  están deshidratados o resecados, como ocurre después del periodo prolongado de alto flujo de gas seco a través del reservorio de los absorbentes de  $CO_2$ .

Los productos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y, Compuestos A, B, C y D) fueron observados no circuito respiratorio de una máquina experimental de anestesia, usando absorbentes deshidratados y resecados de  $CO_2$  y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) por un periodo de tiempo prolongado (> 2 horas).

Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de anestesia (utilizando absorbentes conteniendo hidróxido de sodio) fueron consistentes con los niveles que sabiamente causan irritación respiratoria suave. La importancia clínica de la presencia de los productos de degradación observados en este modelo experimental bajo condiciones extremas es desconocida.

Cuando un médico sospecha que estos absorbentes pueden estar resecaados o deshidratados, ellos deben ser sustituidos antes de la administración del Sevoflurano. El indicador de color de estos absorbentes no cambia necesariamente como resultado de la deshidratación o resecaado. Consecuentemente, la falta del cambio significativo de color no debe ser entendida como un adecuado estado de hidratación. Los absorbentes de CO<sub>2</sub> deben sustituirse rutinariamente, independientes de la coloración del indicador.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

El Sevoflurano potencializa los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, requieren una reducción en la dosis de estos agentes durante la anestesia. Así como otros agentes halogenados, el Sevoflurano puede prolongar la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por relajantes musculares no despolarizantes. La CAM de Sevoflurano es reducida con la administración concomitante de óxido nitroso (vea Farmacología).

El Sevoflurano se mostró seguro y efectivo cuando es administrado concomitantemente a una gran variedad de fármacos, generalmente encontrados en el ambiente quirúrgico, tales como: agentes del sistema nervioso central, fármacos autonómicos, miorelajantes leves, antiinfec-antiinfecciosos (incluyendo aminoglucósidos), hormonas y sustitutos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares (incluyendo epinefrina).

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

Benzodiazepinas y opioides: Del mismo modo como ocurre con los demás anestésicos inhalatorios, es esperado que las benzodiazepinas y opioides disminuyan la CAM del Sevoflurano. La administración de sevo-Sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y opioides comúnmente utilizados en la práctica quirúrgica.

Bloqueadores neuromusculares: Así como con los otros anestésicos inhalatorios, el Sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular producido por relajantes musculares no despolarizantes. Cuando es utilizado como suplemento para anestesia hecha con alfentanil/N<sub>2</sub>O, el Sevoflurano potencializa el bloqueo neuromuscular inducido por pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes de dosis para estos miorelajantes, cuando son administrados con Sevoflurano, son similares a aquellos requeridos con isoflurano. El efecto del Sevoflurano en el suxametonio y la duración de la despolarización del bloqueo neuromuscular, no fueron evaluados. La reducción de dosis de los bloqueadores neuromusculares durante la inducción anestésica puede resultar en retardo de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, o relajamiento muscular inadecuado, porque la potencialización de los bloqueadores neuromusculares es observada pocos minutos después del inicio de la administración de Sevoflurano. Entre los agentes no despolarizantes, las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio fueron estudiadas.

**En la ausencia de orientaciones específicas:** (1) para la intubación endotraqueal, no reduzca la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes; y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es deseable reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, de modo análogo a lo realizado durante la anestesia con N<sub>2</sub>O/opioides. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe ser orientada por la respuesta a la estimulación nerviosa.

Óxido nitroso: Del mismo modo como ocurren con los demás anestésicos volátiles, la CAM del Sevoflurano disminuye cuando administrado en combinación con óxido nitroso. La CAM equivalente está reducida en aproximadamente 50% en los adultos y 25% en los pacientes pediátricos.

## REACCIONES ADVERSAS:

Así como todos los anestésicos inhalatorios potentes, Sevoflurano puede causar depresión cardiorrespiratoria dependiente de dosis. Muchos eventos adversos son leves o moderados en la intensidad y transitorios en la duración. Se han observado náusea y vómitos en el período postoperatorio, consecuencias comunes de la cirugía y de la anestesia general, que pueden ser debidas al anestésico inhalatorio u otro agente administrado en el período intra o post-operatorio, o debidas a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Eventos adversos ocurridos durante los estudios clínicos: los eventos adversos más frecuentes (mayor o igual a 10%), considerados como probablemente relacionados a la administración de Sevoflurano fueron: náusea, vómito, aumento de la tos e hipotensión. Los eventos adversos más frecuentes (más de 10%) en diferentes grupos fueron: en pacientes adultos (náusea, vómito e hipotensión), en pacientes ancianos (hipotensión, náusea y bradicardia) y en pacientes pediátricos (vómitos, agitación, aumento de la tos y náusea). El tipo, intensidad y frecuencia de los eventos adversos en pacientes sometidos al Sevoflurano son comparables a los ocurridos en pacientes sometidos a los anestésicos estándares.

Los eventos adversos frecuentes (más del 1%), probablemente considerados como relacionados a la administración de Sevoflurano fueron: náusea: vómitos, aumento de la tos, hipotensión, agitación, somnolencia, escalofríos, bradicardia, vértigo, aumento de la salivación, disturbio respiratorio, hipertensión, taquicardia, laringismo y fiebre. Así como en el uso de otros agentes anestésicos, puede ocurrir aumento transitorio de la glucemia y del conteo células blancas. Durante y después de la anestesia con Sevoflurano, puede ocurrir aumento transitorio de los niveles séricos de fluoruros inorgánicos; las concentraciones de fluoruros inorgánicos generalmente tiene pico hasta dos horas después del fin de la anestesia con Sevoflurano, y dentro de 48 horas retornan a los niveles pre-operatorios.

En los estudios clínicos, las concentraciones elevadas de fluoruros no fueron asociados con la disfunción renal. Situaciones ocasionales de alteraciones transitorias en las pruebas de función hepática fueron relatadas con Sevoflurano y con los agentes de referencia. Existen raros informes de hepatitis post-operatoria. Adicionalmente, hubo raros relatos de falencia hepática y necrosis hepática asociados al uso de potentes agentes anestésicos volátiles, incluyendo Sevoflurano. Sin embargo, la verdadera incidencia y la relación de Sevoflurano con estos eventos no pueden establecerse con seguridad.

Al igual que con otros agentes anestésicos:

- (1) casos de movimientos distónicos, con resolución espontánea, fueron relatados en niños que recibieron Sevoflurano para inducción anestésica (la relación con Sevoflurano es incierta).
- (2) actividades tipo convulsión pueden ocurrir en ocasiones extremadamente raras, después de la administración de Sevoflurano (los eventos relatados fueron de corta duración y no había evidencia de ninguna anomalía durante el despertar anestésico o en el período post-operatorio).
- (3) Eventos raros de hipertermia maligna (ver Contraindicaciones y Advertencias) y reacciones alérgicas como sarpullidos, urticaria, prurito, espasmo bronquial, reacciones anafilácticas o anafilactoides, fueron informados (ver Contraindicaciones).

<b>EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS EN LOS ESTUDIOS DE SEVOFLURANO CON FRECUENCIA DE 1% O MÁS</b>	
<b>Cuerpo como un todo</b>	Escalofríos
	Fiebre
	Dolor de cabeza
	Hipotermia
	Falta de efecto de la droga
<b>Sistema cardiovascular</b>	Arritmia
	Bradicardia
	Taquicardia
	Hipertensión
	Hipotensión
<b>Sistema digestivo</b>	Náusea
	Vómito
<b>Sistema nervioso</b>	Agitación
	Vértigo
	Somnolencia
	Aumento de salivación
<b>Sistema respiratorio</b>	Aumento de tos
	Hipoxemia
	Desordenes respiratorios
<b>Sistema urogenital</b>	Dificultad de orinar

De los 858 pacientes, ocurrió 1 caso de muerte durante la conducción de un estudio multicéntrico de Fase III, al día siguiente de una cirugía de revascularización cardiaca. Este caso no fue considerado como relacionado a la administración de Sevoflurano. En la experiencia de post-comercialización del producto en Japón, ocurrieron 10 casos de hipertermia maligna en un total de 1 millón de pacientes anestesiados con Sevoflurano. No es conocido cualquier caso de abuso o dependencia física con el Sevoflurano.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

**Premedicación:** La premedicación debe ser selección de acuerdo con la necesidad individual del paciente, tomando en cuenta que las secreciones pueden ser ligeramente estimuladas por el Sevoflurano. El empleo de agentes anticolinérgicos con Sevoflurano depende de la situación clínica y decisión médica.

**Anestesia quirúrgica:** la concentración de Sevoflurano liberada por el vaporizador durante la anestesia debe ser conocida y debe ser controlada mediante el uso de vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano.

**Inducción:** La dosificación debe ser individualizada y titulada para el efecto deseado de acuerdo con la edad y estado clínico del paciente. Un barbitúrico de acción corta u otro agente inductor intravenoso puede administrarse, seguidos por inhalación de Sevoflurano. La inducción con Sevoflurano debe realizarse en oxígeno, o en una mezcla de oxígeno/óxido nítrico. Para inducción anestésica, las concentraciones

inspiradas de hasta 8% de Sevoflurano generalmente producen anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos, tanto en adultos cuanto en niños.

El agente es capaz de inducir anestesia en la mayoría de los pacientes (AD95) a una concentración en el final de la espiración de 2,0 - 2,1% cuando es administrado en oxígeno o aire/oxígeno. El empleo de una concentración inicial un poco elevada durante pocos minutos para obtener una inducción rápida, cierta y suave con un nivel satisfactorio de anestesia parece ser tolerado sin evidencia de irritación, olor desagradable, "bucking" u otra resistencia. En adultos, una concentración inspirada de Sevoflurano de 0,5 - 5% usualmente, produce anestesia quirúrgica en 3,5 a 11,1 minutos. En general, el tiempo promedio de inducción en pediatría fue de 3,5 minutos usando Sevoflurano/ óxido nitroso / oxígeno (concentración promedio de 3,3% /58,5% /38,2%, respectivamente), siendo 2,7 minutos para bebés menores de 1 año de edad, 3,4 minutos para niños de 1 a 6 años, y 3,9 minutos para niños mayores de 6 años. Ochenta y seis por ciento (86%) de los niños presentaron tiempo de inducción menor que 5 minutos.

**Mantenimiento:** Los niveles quirúrgicos de la anestesia pueden ser adecuados con concentraciones de 0,5 a 3% de Sevoflurano, con o sin uso concomitante de óxido nitroso. La presión sanguínea durante el mantenimiento es una función inversa de la concentración de Sevoflurano, en la ausencia de otras condiciones de complicación, y sus variaciones pueden corregirse por ajustes en el nivel de la anestesia.

Valores CAM para pacientes adultos y pediátricos, de acuerdo con la edad		
Edad del paciente (años)	Sevoflurano en Oxígeno	Sevoflurano en 65% de N <sub>2</sub> O/35% O <sub>2</sub>
0 - 1 mes*	3,3%	
1 - < 6 meses	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%	0,7%

\* Neonatos con edad de gestación completa. La CAM para prematuros no se ha determinado.  
 \*\* En pacientes pediátricos de 1 a < 3 años, fue usada la mezcla de 60% N<sub>2</sub>O / 40% O<sub>2</sub>.

**Recuperación:** El tiempo de recuperación post-anestésica generalmente son más cortos. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir de analgésicos en el post-operatorio de inmediato.

**Pacientes ancianos:** La CAM disminuye con el pasar de la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es de aproximadamente 50% de aquella requerida para un paciente de 20 años. Debido a la baja necesidad anestésica en ancianos, la dosis de Sevoflurano debe ser ajustada de manera compatible y cautelosa para ellos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:**

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).

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

En el caso de una sobredosis, o lo que pueda parecer estar relacionado con una sobredosificación, debe seguirse la siguiente conducta: suspender la administración del producto, establecer la permeabilidad de las vías aéreas e iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno puro, manteniendo la función cardiovascular en niveles adecuados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

**CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:**

Sevoflurano no contiene conservantes, y durante su plazo de validez, presenta estabilidad a la temperatura ambiente. Aunque sea bastante estable, debe evitarse calor excesivo por período prolongado. Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 100 ml y 250 ml.

**No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.**

**Solamente deberá ser empleado por un médico anestesiólogo calificado.**

**Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°:**

**LABORATORIOS IMA SAI.C.**

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéu  
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina  
Te.: (54-11) 4551-5109



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*Firma Digital*

**Fabricado por: CRISTÁLIA - Productos Químico**

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

CN 4.734.671/0008-28 - Industria Brasileira

**cos Ltda.**



PIROS Maria Gisela  
Apoderado  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9

FERNANDES Alejandra Isabel  
Directora Técnica  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9

**SEVOCRIS®**  
**SEVOFLURANO 100%**  
**LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN**

**RÓTULOS**

# PROYECTO DE ROTULO

## SEVOCRIS® SEVOFLURANO 100% LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN

**Industria Brasileira**  
**Uso Hospitalario exclusivo**

**Venta bajo receta**

### FORMULA CUALICUANTITATIVA.

**Cada mL contiene:**

Sevoflurano ..... 1 ml  
Propilenglicol..... 0,026% p/p

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 100 ml.

**LOTE:**

**FAB:**

**VENCIMIENTO:**

### CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:

Sevoflurano no contiene conservantes, y durante su plazo de validez, presenta estabilidad a la temperatura ambiente. Aunque sea bastante estable, debe evitarse calor excesivo por período prolongado. Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.

**No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.**

**Solamente deberá ser empleado por un médico anestesiólogo calificado.**

**Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

### LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica  
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina  
Te.: (54-11) 4551-5109

**Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP  
CNPJ n° 44.734.671/0008-28 - Industria Brasileira

# PROYECTO DE ROTULO

## SEVOCRIS® SEVOFLURANO 100% LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN

Industria Brasileira  
Uso Hospitalario exclusivo

Venta bajo receta

### FORMULA CUALICUANTITATIVA.

Cada mL contiene:

Sevoflurano ..... 1 ml  
Propilenglicol..... 0,026% p/p

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 250 ml.

LOTE:

FAB:

VENCIMIENTO:

### CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:

Sevoflurano no contiene conservantes, y durante su plazo de validez, presenta estabilidad a la temperatura ambiente. Aunque sea bastante estable, debe evitarse calor excesivo por periodo prolongado. Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.

Solamente deberá ser empleado por un médico anestesiólogo calificado.

Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

### LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica  
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina  
Te.: (54-11) 4551-5109

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos S/A Ltda.  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - S  
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Industria Brasileira



PIROS Maria Gisela  
Apoderado  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9



FERNANDES Alejandra Isabel  
Directora Técnica  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9

**SEVOCRIS®**  
**SEVOFLURANO 100%**  
**LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN**

**RÓTULOS**

# PROYECTO DE ROTULO

## SEVOCRIS® SEVOFLURANO 100% LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN

**Industria Brasileira**  
**Uso Hospitalario exclusivo**

**Venta bajo receta**

### FORMULA CUALICUANTITATIVA.

**Cada mL contiene:**

Sevoflurano ..... 1 ml  
Propilenglicol..... 0,026% p/p

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 100 ml.

**LOTE:**

**FAB:**

**VENCIMIENTO:**

### CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:

Sevoflurano no contiene conservantes, y durante su plazo de validez, presenta estabilidad a la temperatura ambiente. Aunque sea bastante estable, debe evitarse calor excesivo por período prolongado. Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.

**No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.**

**Solamente deberá ser empleado por un médico anestesiólogo calificado.**

**Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, protegido de la luz.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

### LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica  
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina  
Te.: (54-11) 4551-5109

**Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP  
CNPJ n° 44.734.671/0008-28 - Industria Brasileira

# PROYECTO DE ROTULO

## SEVOCRIS® SEVOFLURANO 100% LIQUIDO ANESTÉSICO PARA INHALACIÓN

Industria Brasileira  
Uso Hospitalario exclusivo

Venta bajo receta

### FORMULA CUALICUANTITATIVA.

Cada mL contiene:

Sevoflurano ..... 1 ml  
Propilenglicol..... 0,026% p/p

### PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 250 ml.

LOTE:

FAB:

VENCIMIENTO:

### CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:

Sevoflurano no contiene conservantes, y durante su plazo de validez, presenta estabilidad a la temperatura ambiente. Aunque sea bastante estable, debe evitarse calor excesivo por período prolongado. Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su envase original.

Solamente deberá ser empleado por un médico anestesiólogo calificado.

Almacenar a la temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

### LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica  
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina  
Te.: (54-11) 4551-5109

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

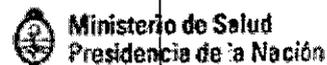
Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos S/A Ltda.  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - S  
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Industria Brasileira



PIROS Maria Gisela  
Apoderado  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9



FERNANDES Alejandra Isabel  
Directora Técnica  
Laboratorios IMA S A I C  
30-50372092-9



30 de noviembre de 2017

**DISPOSICIÓN N° 11897**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58519**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000212-14-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SEVOFLURANO 1 ml/ml - SOLUCION PARA INHALAR

649113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 24 DE NOVIEMBRE DE 2017.-

**DISPOSICIÓN N° 11897**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58519**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS IMA SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6599

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: SEVOCRIS

Nombre Genérico (IFA/s): SEVOFLURANO

Concentración: 1 ml/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

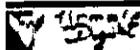
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAJ), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SEVOFLURANO 1 ml/ml

<b>Excipiente (s)</b>
PROPILENGLICOL 100 % P/P 0,26 mg/g

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (III) INACTÍNICO CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 100ML

FRASCO CONTENIENDO 250ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO COM 100ML

CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO COM 250ML

Presentaciones: 1 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR A LA TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15 Y 30° C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO EXCLUSIVO PROFESIONAL)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

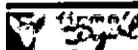
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

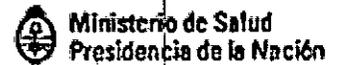
INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Código ATC: N01AB08

Acción terapéutica: ANESTÉSICOS

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION SISTEMICA)

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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	7094/16	RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	7094/16	RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA	7094/16	RODOVIA ITAPIRA-LINDOIA S/Nº KM 14 - BAIRRO PONTE PRETA - ITAPIRA - SÃO PAULO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

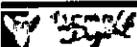
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

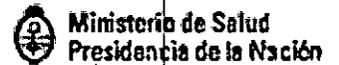
**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000212-14-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

