



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5761-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000209-24-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000209-24-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS JAYOR SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SEVOSTATERA y nombre/s genérico/s SEVOFLURANO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS JAYOR SRL.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2024 11:25:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 16/05/2024 11:25:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION13.PDF / 0 - 16/05/2024 11:25:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION14.PDF / 0 - 16/05/2024 11:25:16.

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000209-24-4

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.01 20:00:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

SEVOSTATERA

SEVOFLURANO 100 %

Líquido volátil para inhalación

1 frasco con adaptador integrado conteniendo 250 mL

VENTA BAJO RECETA

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar. Mantener las tapas de los frascos bien cerradas debido a la naturaleza volátil del anestésico. Almacene el frasco en posición vertical.

Formula: Sevoflurano 100%. No contiene excipientes.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Importado y distribuido por Laboratorios Jayor S.R.L. Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en: Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA, 18017, Estados Unidos de Norteamérica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

NOTA: Igual rótulo se utilizará para las presentaciones con 1, 2, 3, 4, 5 y adaptador integrado conteniendo 250 mL.



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
BUZZO Bernardette
CUIT 27-25940820-8

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 14.05.2024 16:09:42

PROYECTO DE PROSPECTO

SEVOSTATERA

SEVOFLURANO 100%

Líquido volátil para inhalación

250 mL

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Sevoflurano 100%, líquido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: N01AB08

INDICACIONES

Inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades, incluyendo neonatos a término.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

La baja solubilidad de sevoflurano en sangre genera concentraciones alveolares que rápidamente se incrementan con la inducción y descienden rápidamente ante la cesación de inhalación del agente. El valor FA/FI (wash in) luego de 30 minutos para sevoflurano es 0,85. El valor FA/FAO (wash out) luego de cinco minutos es de 0,15.

En humanos se metaboliza <5% del sevoflurano absorbido, sevoflurano es defluorado en el hígado por la vía del citocromo P450(CYP)2E1, lo que resulta en la producción de hexafluoroisopropanol (HFIP) con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o a un fragmento de un carbono). HFIP luego se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y excretado en la orina. La eliminación rápida y extensa de la eliminación pulmonar de sevoflurano minimiza la cantidad disponible para metabolismo.

Inductores conocidos del CYP2E1 (por ej. isoniazida y alcohol) aceleran el metabolismo de sevoflurano, pero no es inducible por barbitúricos.

Durante y después de la anestesia con sevoflurano se pueden producir elevaciones transitorias de los niveles de flúor inorgánico en el suero. En general, a las dos horas de finalizada la

anestesia con sevoflurano las concentraciones de flúor inorgánico presentan su pico y retornan a valores pre-operatorios dentro de las 48 horas.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Grupo farmacoterapéutico: anestésico, general; hidrocarburos halogenados.

Cambios en los efectos clínicos de sevoflurano rápidamente luego de los cambios en la concentración inspirada. Sevoflurano es un anestésico inhalatorio halogenado éter-fluorometil-isopropilo que produce una fase de inducción y de recuperación rápida. La CAM (concentración alveolar mínima) es específica según la edad.

Sevoflurano produce pérdida de la conciencia, abolición reversible del dolor y de la actividad motora, disminución de los reflejos autonómico, depresión respiratoria y cardiovascular. Estos efectos dependen de la dosis.

Sevoflurano tiene un coeficiente de partición sangre/gas bajo (0,65) lo que produce una recuperación rápida de la anestesia.

Efectos cardiovasculares

Al igual que con todos los agentes inhalatorios sevoflurano deprime la función cardiovascular de forma dependiente de la dosis. En un voluntario de estudio, los incrementos de las concentraciones de sevoflurano produjeron un descenso de la presión arterial media, pero no hubo un cambio en la frecuencia cardíaca. En este estudio, sevoflurano no alteró las concentraciones de noradrenalina en plasma. Sevoflurano produce una sensibilidad del miocardio a los efectos arritmogénicos de la epinefrina administrada de forma exógena. Esta sensibilidad es similar a la que produce el isoflurano.

Efectos sobre el Sistema Nervioso

En pacientes con presión intracraneana (PIC) normal, sevoflurano tiene efectos mínimos sobre la PIC y mantiene la capacidad de respuesta a CO₂. No se estudió la seguridad de sevoflurano en pacientes con una PIC elevada. En pacientes con riesgo de elevación de la PIC, sevoflurano debe administrarse con precaución junto con maniobras para reducir la PIC.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

La premedicación se debe seleccionar de acuerdo con la necesidad individual de cada paciente, y a discreción del anestesista.

Anestesia quirúrgica:

Sevoflurano debe administrarse mediante un vaporizador especialmente calibrado para ser utilizado con sevoflurano para que la concentración suministrada pueda controlarse adecuadamente.

Los valores de CAM (concentración alveolar mínima) para sevoflurano descienden con la edad y con la adición de óxido nítrico. La dosis debe individualizarse y titularse hasta el efecto deseado de acuerdo con la edad y el estado clínico del paciente. La siguiente tabla indica los valores CAM promedio para los diferentes grupos etarios.

Tabla 1: valores de CAM para pacientes Pediátricos y Adultos según la edad		
Edad del paciente (años)	Sevoflurano 100% Vapor para Inhalación en oxígeno líquido	Sevoflurano 100% Vapor para Inhalación en 65% óxido nitroso/35% oxígeno
0 – 1 meses*	3,3%	2,0%**
1 - < 6 meses	3,0%	
6 meses - < 3 años	2,8%	
3 – 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Los neonatos son nacidos a término. No se definió la CAM en prematuros.

** En pacientes pediátricos de 1 - < 3 años, se utilizó N₂O/40% O₂.

Inducción Anestésica

La dosis debe individualizarse y titularse hasta el efecto deseado, de acuerdo con la edad del paciente y su estado clínico. Luego de la inhalación de sevoflurano se puede administrar un barbitúrico de acción corta u otra inducción endovenosa.

La inducción con sevoflurano puede alcanzarse mediante la inhalación de 0,5-1,0% de sevoflurano en oxígeno (O₂) con o sin óxido nitroso (N₂O), aumentando en incrementos de 0,5-1,0% de sevoflurano, hasta un máximo de 8% en adultos y niños hasta alcanzar la profundidad de anestesia requerida.

En adultos concentraciones inspiradas de hasta 5% de sevoflurano usualmente producen anestesia quirúrgica en menos de dos minutos. En niños, las concentraciones inspiradas de hasta 7% de sevoflurano usualmente producen anestesia quirúrgica en menos de dos minutos.

Mantenimiento de la anestesia

Los niveles quirúrgicos de anestesia pueden mantenerse mediante inhalación de 0,5-3% de sevoflurano en O₂ con o sin uso concomitante de N₂O.

Recuperación:

Luego de la anestesia con sevoflurano los tiempos de recuperación en general son cortos. Por lo tanto, los pacientes pueden necesitar algún analgésico en el post-operatorio inmediato. Una vez finalizada la administración anestésica, se debe ventilar la vía aérea del paciente con oxígeno al 100% hasta el despertar completo.

Personas mayores:

Las CAM disminuyen con la edad. La concentración promedio de sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es de aproximadamente el 50% de la que requiere un paciente de 20 años.

Población pediátrica:

Consulte la Tabla 1 para ver los valores de MAC en pacientes pediátricos según la edad cuando se utiliza en oxígeno con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

Deterioro de la función renal:

Debido a la pequeña cantidad de pacientes con insuficiencia renal (creatininemia basal mayor de 1,5gm/dl) estudiados, no se pudo establecer por completo la seguridad de la administración de sevoflurano en este grupo. Por lo tanto, sevoflurano debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso inhalatorio. Sevoflurano debe ser administrado a través de una máscara facial o por tubo endotraqueal. Sevoflurano debe ser administrado solo por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar disponible de forma inmediata los recursos para mantener permeable la vía aérea del paciente, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y reanimación circulatoria. Sevoflurano debe suministrarse mediante un vaporizador especialmente calibrado para ser utilizado con este medicamento, para que la concentración administrada pueda ser controlada adecuadamente. Si el absorbente de dióxido de carbono se deseca debe ser reemplazado previo al uso de sevoflurano.

CONTRAINDICACIONES

Sevoflurano no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a sevoflurano u otros anestésicos halogenados (por ej. antecedente de trastorno de la función hepática, fiebre o leucocitosis de causa desconocida luego de la anestesia con uno de estos agentes).

Sevoflurano también está contraindicado en pacientes con sospecha o confirmación de susceptibilidad genética para hipertermia maligna.

Sevoflurano está contraindicado en pacientes en quienes está contraindicada la anestesia general.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática moderada/grave inexplicable con ictericia, fiebre, y/o eosinofilia en asociación con anestésicos halogenados.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con antecedentes de hepatitis confirmada debido a un anestésico inhalatorio halogenado o antecedente de insuficiencia hepática moderada a grave con ictericia, fiebre, y eosinofilia luego de anestesia con este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sevoflurano puede producir depresión respiratoria, la cual puede aumentar con premedicación narcótica u otros agentes que producen depresión respiratoria. Se debe supervisar la respiración y en caso de ser necesario, asistirlo.

Deben estar disponible de forma inmediata los recursos para mantener permeable la vía aérea del paciente, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y reanimación circulatoria. Todos los pacientes anestesiados con sevoflurano deben ser monitoreados de forma constante,

incluyendo electrocardiograma (ECG), presión arterial (PA), saturación de oxígeno y dióxido de carbono de fin de espiración (CO₂).

Se debe conocer con exactitud la concentración de sevoflurano que suministra el vaporizador. Debido a que los anestésicos volátiles difieren con base en sus propiedades físicas, solo deben utilizarse los vaporizadores calibrados especialmente para sevoflurano. La administración de anestesia general debe individualizarse de acuerdo con la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan a medida que se profundiza la anestesia.

Durante el uso de anestésicos inhalatorios halogenados como sevoflurano, en casos aislados se puede desarrollar un ritmo de unión AV, especialmente cuando se utilizó previamente una droga vagolítica como la atropina.

El delirio al despertar es aproximadamente 2-3 veces más frecuente en niños menores de seis años que en adultos. En niños pequeños se reportó con mayor frecuencia agitación al despertar de la anestesia con anestésicos de despertar cortos como sevoflurano, en comparación con algunos otros anestésicos con un despertar más prolongado como Propofol y halotano. En niños, la recuperación de emergencia puede asociarse con agitación y falta de cooperación (en aproximadamente el 25% de los casos).

Al igual que con otros anestésicos inhalatorios halogenados, sevoflurano posee un efecto dilatador sobre el sistema arterial coronario y sistémico. Por lo tanto, sevoflurano debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y es importante mantener la hemodinamia normal para evitar la isquemia miocárdica en estos pacientes.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que produce alta demanda de oxígeno y un síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico se manifiesta mediante hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias, y/o presión arterial inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia suave, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos, se reportó un caso de hipertermia maligna. Además, hubo reportes post-comerciales de hipertermia maligna. Algunos de estos informes han sido fatales.

El tratamiento incluye discontinuar los agentes desencadenantes (por ej. sevoflurano), la administración endovenosa de dantroleno sódico (consulte el prospecto de dantroleno endovenoso para obtener más información sobre el manejo del paciente), y la aplicación de terapia de soporte. Esta terapia incluye esfuerzos importantes para restaurar la temperatura corporal a valores normales, soporte circulatorio según lo indicado, y manejo de las anomalías de electrolitos, fluidos y del estado ácido-base. La insuficiencia renal puede desarrollarse más tarde, y se debe monitorear el flujo urinario y sostenerlo en caso posible. El uso de agentes anestésicos inhalatorios se ha asociado con raras elevaciones de los niveles de potasio que produce arritmias cardíacas y fallecimiento en pacientes pediátricos durante el período post-operatorio.

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalatorios se ha asociado con elevaciones raras de niveles de potasio sérico que producen arritmias cardíacas y fallecimiento de pacientes pediátricos durante el período perioperatorio. Los pacientes con enfermedad muscular latente o manifiesta, especialmente distrofia muscular de Duchenne, serían los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, pero no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas de los niveles de creatinina quinasa y, en algunos casos, cambios en la orina que consisten en mioglobulinuria. A pesar de la similitud en la

presentación de hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió signos o síntomas de rigidez muscular o tasa hipermetabólica. Se recomienda una intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, ya que es la evaluación subsecuente para enfermedad neuromuscular latente. Si se sospecha enfermedad neuromuscular, se deben realizar evaluaciones adicionales.

Se han recibido reportes aislados de prolongación del QT, muy raramente se asoció con Torsades de Pointes (en casos excepcionales, fatales). Se debe ser cauteloso cuando se administre sevoflurano a pacientes susceptibles.

En pacientes pediátricos se han reportado casos aislados de arritmia ventricular en pacientes con enfermedad de Pompe.

Se debe ser cauteloso cuando se administre anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con trastornos mitocondriales.

Hepático

Durante la experiencia post-comercial se han recibido reportes de casos muy raros de insuficiencia hepática o hepatitis leve, moderada y grave post-operatorio con o sin ictericia.

Se debe aplicar el juicio clínico cuando sevoflurano se utiliza en pacientes con enfermedad hepática subyacente o en tratamiento con medicamentos que se conoce- producen insuficiencia hepática. En pacientes quienes presentan injuria hepática, ictericia, fiebre inexplicable o eosinofilia luego de la administración de otros anestésicos inhalatorios, se recomienda evitar la administración de sevoflurano si es posible la anestesia con medicamentos endovenosos o anestesia local.

Los pacientes con exposiciones repetidas a hidrocarburos halogenados, incluyendo sevoflurano, dentro de un intervalo relativamente corto presentan un mayor riesgo de injuria hepática.

General

Durante el mantenimiento de la anestesia, incrementar la concentración de sevoflurano produce descensos de la presión arterial dependientes de dosis. Un descenso excesivo de la presión arterial puede estar relacionado con la profundidad de la anestesia y en dichas circunstancias puede ser corregido mediante la disminución de la concentración de sevoflurano. Dada la insolubilidad de sevoflurano en sangre, los cambios hemodinámicos pueden presentarse de forma más rápida que con otros anestésicos volátiles. Se debe prestar especial cuidado cuando se seleccione la dosis para pacientes quienes estén hipovolémicos, hipotensos, o de otra forma hemodinámicamente comprometidos, por ej., debido a medicamentos concomitantes.

Al igual que con todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Cuando se utilice sevoflurano para la anestesia obstétrica se debe ser cautelosa debido a que el efecto relajante sobre el útero puede aumentar el riesgo de sangrado uterino.

La recuperación de la anestesia general debe ser evaluada cuidadosamente antes de que los pacientes sean dados de alta de la sala de recuperación. En general, con sevoflurano se observa una recuperación rápida de anestesia en general por lo que puede ser necesario el uso de analgésicos en el post-operatorio. Si bien la recuperación de la conciencia luego de la administración de sevoflurano se produce en minutos, no se ha estudiado el impacto sobre la función intelectual durante dos o tres días posteriores a la anestesia. Al igual que con otros anestésicos, los pequeños cambios de humor pueden persistir por varios días luego de su administración.

Reemplazo de Absorbentes de CO₂ Desechados:

Durante el uso de sevoflurano en conjunto con absorbente de CO₂ desecado se reportaron casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio (por ej. Baralyme®). Un aumento retrasado o un descenso inesperado de la concentración de sevoflurano inspirado en comparación con el seteado por el vaporizador puede estar asociado con un calentamiento excesivo del recipiente del absorbente de CO₂.

Cuando el absorbente de CO₂ se deseca puede producirse una reacción exotérmica, un aumento de la degradación de sevoflurano, y la generación de productos de degradación, como por ej. luego de un período extendido de flujo de gas seco a través de los recipientes absorbentes de CO₂. Con el uso de una máquina de anestesia experimental que utilizó absorbentes desecado de CO₂ se observaron degradantes de sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio y concentraciones máximas de sevoflurano (8%) por períodos prolongados (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído que se observaron en el circuito respiratorio de anestesia (utilizando absorbentes que contiene hidróxido) fueron coherentes con los niveles conocidos que producen irritación respiratoria leve. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.

Si un profesional de la salud sospecha que se desecó el absorbente de CO₂, este debe ser reemplazo previo al uso subsecuente de anestésicos volátiles (como sevoflurano). Se debe tener en cuenta que el indicador de color no siempre cambia luego de que ocurrió la desecación. Por lo tanto, la falta significativa de cambio de color no debe considerarse como garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben reemplazarse de forma rutinaria independientemente del estado del indicador del color.

Insuficiencia renal

Aunque la información de los estudios clínicos controlados con bajas tasa de flujo es limitada, los hallazgos en estudios con pacientes y animales sugieren que existe un potencial para injuria renal, que se presume es secundario al Componente A. Por lo tanto, sevoflurano debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Estudios con animales y humanos demostraron que sevoflurano administrado por más de dos CAM horas y a tasas de flujo de gas fresco de < 2 L/min puede asociarse con proteinuria y glucosuria.

En algunos estudios con ratas, se observó nefrotoxicidad en animales expuestos a niveles del Compuesto A (pentafluoroisopropenil fluorometil éter [PIFE]) superiores a aquellos que usualmente se observan en la práctica clínica de rutina. Considere todos los factores que resultan en la exposición al Compuesto A en humanos, especialmente duración de la exposición, tasa de flujo de gas corriente, y concentración de sevoflurano.

La concentración de sevoflurano inspirado y la tasa de gas corriente debe ajustarse para minimizar la exposición al Compuesto A. La exposición a sevoflurano no debe exceder 2 CAM horas a tasas de flujos de 1 a < 2 L/min. No se recomiendan tasas de flujo de aire corriente < 1 L/min.

Se desconoce el mecanismo de esta toxicidad renal y no se estableció su relevancia para el uso en humanos.

Sevoflurano debe ser administrado con precaución a pacientes con alteración de la función renal (GFR ≤ 60 ml/min); se debe monitorear la función renal en el post-operatorio.

Neurocirugía e Alteración neuromuscular

En pacientes con riesgo de elevación de la presión intracraneana, sevoflurano debe administrarse con precaución junto con técnicas para disminuir la presión intracraneana (por ej. hiperventilación).

Convulsiones

Se han reportado casos raros de convulsiones en asociación con el uso de sevoflurano.

El uso de sevoflurano se ha asociado con convulsiones que se presentan en niños y adultos jóvenes, así como en adultos mayores, con o sin factores de riesgo predisponentes. Previo al uso de sevoflurano en pacientes con riesgo de convulsiones es necesario usar el criterio clínico. En niños la profundidad de la anestesia debe ser limitada. El EEG puede permitir optimizar la dosis de sevoflurano y ayudar a evitar el desarrollo de actividad convulsiva en pacientes quienes presentan predisposición a convulsiones.

Población pediátrica

El uso de sevoflurano se ha asociado con convulsiones. Muchas se han presentado en niños y adultos jóvenes, a partir de los dos meses de vida, la mayoría de los cuales no presentaban factores de riesgo predisponentes. Utilizar el juicio clínico cuando se administra sevoflurano en pacientes con riesgo de convulsiones.

Se observaron movimientos distónicos en niños.

Síndrome de Down

En niños con síndrome de Down, durante y posterior a la inducción con sevoflurano, se reportó una prevalencia y grado de bradicardia significativamente mayor.

Sevoflurano se debe utilizar con precaución en pacientes con Miastenia Gravis.

Sevoflurano puede producir prolongación del QTc. En la práctica clínica, esto raramente produce Torsades de Pointes. Sevoflurano debe administrarse con precaución en pacientes de riesgo, como aquellos quienes son ancianos y pacientes con diagnóstico de prolongación de QTc congénito.

Embarazo

Los estudios en animales evidenciaron toxicidad reproductiva. No existen estudios controlados adecuadamente en mujeres embarazadas; por lo tanto, sevoflurano debe ser utilizado en mujeres embarazadas solo ante una necesidad clara.

Trabajo de parto y Parto:

En un estudio clínico, se demostró que sevoflurano es seguro para madres e infantes cuando se utiliza para anestesia durante la cesárea. No se demostró la seguridad de sevoflurano en el trabajo de parto y el parto vaginal. Se debe ser cauteloso para la anestesia obstétrica debido al efecto relajante de sevoflurano sobre el útero y el aumento de hemorragia intrauterina.

Lactancia

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos son excretados por 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 leche producida durante este período.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta un CAM no evidenciaron una alteración de la fertilidad debido a sevoflurano.

Solo debe usarse sevoflurano durante el embarazo si está claramente indicado.

Aumento del riesgo de sangrado uterino debido al efecto relajante sobre el útero de sevoflurano.

El uso durante el trabajo de parto y el parto está limitado a un pequeño estudio en cesárea.

Los estudios en animales indican que sevoflurano no es teratogénico.

Los estudios sobre reproducción en ratas y conejos (dosis hasta un CAM) no mostró un efecto sobre la capacidad reproductora de machos y hembras. En estudios con animales no se observaron signos de toxicidad fetal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros agentes, se debe advertir a los pacientes que la realización de actividades que requieren agudeza mental, como conducir vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede verse alterado por algún tiempo luego de la anestesia general.

No se debe permitir que los pacientes conduzcan por un tiempo prudencial luego de la anestesia con sevoflurano.

Interacciones medicamentosas

Agentes beta-simpaticomiméticos, y Alfa y Beta-simpaticomiméticos

Los agentes beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y los agentes alfa- y beta-simpaticomiméticos como la adrenalina y noradrenalina deben utilizarse con precaución durante la narcosis con sevoflurano, debido a un potencial riesgo de arritmia ventricular. La dosis de adrenalina y noradrenalina utilizados para acción hemostática local mediante inyección subcutánea o gingival debe limitarse a, por ejemplo, 0,1 mg de epinefrina dentro de los 10 minutos o 0,3 mg dentro de una hora en adultos. No se recomienda la administración parenteral de adrenalina y noradrenalina.

Succinilcolina

El uso concomitante de succinilcolina con agentes anestésicos inhalatorios se asoció con raras elevaciones de los niveles de potasio sérico que produjeron arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período post-operatorio.

Derivados de anfetaminas

El uso de las anfetaminas y sus derivados, así como la efedrina y derivados, puede producir crisis hipertensivas. Es preferible interrumpir los tratamientos algunos días previos a la cirugía.

Inhibidores no selectivos de MAO

No puede se puede excluir el riesgo de colapso intraoperatorio ya que se observó con otros agentes anestésicos inhalatorios. En general se recomienda que se suspenda el tratamiento dos semanas previas a la cirugía.

Antagonistas del calcio

Sevoflurano puede producir hipotensión marcada en pacientes tratados con antagonistas del calcio, especialmente derivados de dihidropiridina.

Se debe ser cauteloso cuando se utilizan antagonistas de calcio concomitantemente con anestésicos inhalatorios debido al riesgo de efecto inotrópico negativo aditivo.

Epinefrina/ Adrenalina

Sevoflurano es similar a isoflurano en cuanto a la sensibilización del miocardio al efecto arritmógeno de la administración exógena de adrenalina, la dosis umbral de adrenalina que produce arritmias se estableció en 5mg por kilo.

Simpaticomiméticos de Acción Indirecta

Existe un riesgo de episodios de hipertensión con el uso concomitante de sevoflurano y agentes simpaticomiméticos de acción indirecta (anfetaminas, epinefrina).

Beta bloqueantes

Sevoflurano puede incrementar los efectos inotrópicos, cronotrópico y dromotrópico negativos de los beta-bloqueantes (mediante el bloqueo del mecanismo de compensación cardiovascular). Se debe advertir a los pacientes que no deben suspender los beta bloqueantes y se debe evitar la interrupción abrupta de cualquier medicamento. Se debe informar al anestesista sobre la terapia con beta bloqueantes.

Verapamilo

Se observó alteración de la conducción atrioventricular cuando se administraron de forma conjunta verapamilo y sevoflurano.

Inductores de CYP2E1

Los medicamentos y los compuestos que aumentan la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 CYP2E1, como la isoniazida y alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y producir un incremento significativo de las concentraciones de flúor en sangre. El uso concomitante de sevoflurano e isoniazida puede potenciar el efecto hepatotóxico de la isoniazida. Debido a una posible inducción del metabolismo, el tratamiento con isoniazida debe discontinuarse una semana previa a la cirugía y no reiniciarse hasta 15 días luego de la cirugía.

Hierba de San Juan

Existen reportes de hipotensión grave y retraso en la recuperación de la anestesia con anestésicos inhalatorios halogenados en pacientes tratados por largos períodos con hierba de San Juan.

Barbitúricos

La administración de sevoflurano es compatible con barbitúricos, Propofol y otros anestésicos endovenosos de uso frecuente. Luego del uso de anestésicos endovenosos puede ser necesario el uso de concentraciones más bajas de sevoflurano.

Opioides Benzodiazepínicos

Se espera que las benzodiazepinas y los opioides disminuyan la CAM de sevoflurano de igual forma que con otros anestésicos inhalatorios. La administración sevoflurano es compatible con benzodiazepinas y opioides que se utilizan frecuentemente en la práctica quirúrgica.

Los opioides como el alfentanilo y sufentanilo, cuando se combina con sevoflurano, pueden producir un descenso sinérgico de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria.

Óxido Nitroso

Al igual que con otros anestésicos halogenados volátiles, la CAM de sevoflurano desciende cuando se administra en combinación con óxido nitroso. La CAM equivalente se reduce en aproximadamente el 50% en adultos y 25% en pacientes pediátricos (ver sección 4.2 – Mantenimiento)

Agentes Bloqueantes Neuromusculares

Al igual que con otros agentes anestésicos inhalatorios, sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular de relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utilizan para suplementar la anestesia con alfentanilo-N₂O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido por pancuronio, vecuronio o atracurio. Cuando se administran con sevoflurano, los ajustes de dosis para estos relajantes musculares son similares a las requeridas por isoflurano. No se estudiaron el efecto de sevoflurano sobre la succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los bloqueantes neuromusculares durante la inducción anestésica puede producir un retraso del desarrollo de condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o una relajación muscular inadecuada, porque la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares se observa unos minutos después del inicio de la administración de sevoflurano. La neostigmina puede antagonizar la acción de los relajantes musculares no despolarizantes.

Entre los agentes no despolarizantes, se estudiaron las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de guías específicas: (1) para la intubación endotraqueal, no reduzca la dosis de relajantes musculares no despolarizantes; y, (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que se reduzca la dosis del relajante muscular no despolarizante en comparación con la anestesia opioide/N₂O. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta de la estimulación del nervio.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Al igual que con anestésicos potentes, sevoflurano puede producir depresión cardiorrespiratoria que depende de la dosis. En el período post-operatorio es frecuente observar vómitos y náuseas, con una incidencia similar a la que se observa con anestésicos inhalatorios. Estos efectos son

secuelas frecuentes de la cirugía y la anestesia general que pueden deberse a anestésicos inhalatorios, otros agentes administrados en el intra- o post-operatorio y la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico. A continuación, se presentan las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia.

En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos.

En pacientes ancianos: bradicardia, hipotensión y náuseas; y

En pacientes pediátricos: agitación, tos, vómitos y náuseas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Los datos de eventos adversos derivan de estudios clínicos controlados realizados en Estados Unidos y Europa en más de 3.200 pacientes. El tipo, la gravedad y la frecuencia de los eventos adversos en los pacientes con sevoflurano fueron similares a los eventos adversos en pacientes tratados con otros anestésicos inhalatorios.

Los eventos adversos más frecuentes asociados con sevoflurano fueron náuseas (24%) y vómitos (17%). La agitación ocurre con frecuencia en los niños (23%).

En la siguiente tabla se presentan todas las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con sevoflurano, ordenadas de acuerdo a la Clasificación por Sistemas de Órganos y Término Preferente de MedDRA, y la frecuencia. Se utilizan las siguientes categorías de frecuencias: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), infrecuente (>1/1.000, < 1/100), raro (<1/10.000, <1/1.000), muy raro (<1/10.000), incluyendo reportes aislados. Las reacciones reportadas en el ámbito post-comercial

se reportan de forma voluntaria en una población con una tasa de exposición desconocida. Por lo tanto, no es posible estimar la incidencia verdadera de las reacciones adversas y la frecuencia es “desconocida”. El tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas en pacientes con sevoflurano durante los estudios clínicos fue similar a las reacciones adversas en los pacientes tratados con el fármaco de referencia.

Datos de Reacciones Adversas Derivadas de Estudios Clínicos y la Experiencia Post-Comercial

Resumen de las Reacciones Adversas Más Frecuentes en los Estudios Clínicos y la Experiencia Post-Comercial		
Clasificación por Sistemas de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	Reacción anafiláctica ¹ Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Leucopenia Leucocitosis

Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente Infrecuente	Agitación Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Desconocido	Somnolencia Mareos Cefalea Convulsión ^{2,3} Distonía Elevación de la presión intracraneal
Trastornos cardíacos	Muy frecuente Frecuente Infrecuente Desconocido	Bradicardia Taquicardia Bloqueo completo del atrio ventricular, arritmia cardíaca (incluyendo arritmias ventricular), fibrilación auricular, arritmia, extrasístoles ventriculares Extrasístoles supraventriculares Extrasístoles (ventricular, supraventricular, bigeminismo). Paro cardíaco ⁴ Fibrilación ventricular Torsades de Pointes. Taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma.
Trastornos vasculares	Muy frecuente Frecuente	Hipotensión Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy frecuente	Tos Trastorno respiratorio

	<p>Frecuente</p> <p>Infrecuente</p>	<p>Depresión respiratoria</p> <p>Laringoespasma</p> <p>Obstrucción de la vía aérea</p> <p>Edema pulmonar</p> <p>Apnea</p> <p>Hipoxia</p> <p>Asma</p> <p>Broncoespasmo</p> <p>Disnea ¹</p> <p>Sibilancia ¹</p> <p>Retención de la respiración</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuente</p> <p>Frecuente</p> <p>Desconocido</p>	<p>Vómitos</p> <p>Náuseas</p> <p>Hipersecreción salival</p> <p>Pancreatitis</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p>Desconocido</p> <p>Desconocido</p>	<p>Retención urinaria</p> <p>Glucosuria</p> <p>Nefritis tubulointersticial</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Desconocido</p>	<p>Hepatitis ^{1,2}</p> <p>Insuficiencia hepática ^{1,2}</p> <p>Ictericia</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Desconocido</p>	<p>Dermatitis de contacto ¹</p> <p>Prurito</p> <p>Rash ¹</p> <p>Edema en rostro ¹</p> <p>Urticaria</p>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Desconocido	Injuria muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente Desconocido	Escalofríos Pirexia Malestar de pecho ¹ Hipertermia maligna ^{1,2} Edema
Exploraciones complementarias	Frecuente Infrecuente	Glucosa anormal en sangre Test anormal de la función hepática ¹ Recuento anormal de glóbulos blancos Elevación del flúor en sangre ¹ Elevación de la aspartato aminotransferasa Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la alanino aminotransferasa Elevación de la lactato deshidrogenasa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Hipotermia

¹ ver reacciones adversas seleccionadas

² ver advertencias y precauciones

³ ver Población pediátrica

⁴ En el ámbito post-comercial hubo reportes de paro cardíaco con el uso de sevoflurano.

⁵ Se reportaron casos ocasionales de cambios transitorios en los test de función hepática con sevoflurano y agentes de referencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante y posterior a la anestesia con sevoflurano se pueden presentar aumentos transitorios de los niveles de fluoruro inorgánico. En general las concentraciones de fluoruro inorgánico alcanzan su pico dentro de las dos horas posteriores a la finalización de la anestesia con sevoflurano y dentro de las 48 horas regresa a los valores peri-operatorios. Durante los estudios

clínicos, las concentraciones elevadas de fluoruro no se asociaron con alteración de la función renal.

Existen reportes raros de hepatitis post-operatorio. Además, hubo reportes raros en el ámbito post-comercial de insuficiencia y necrosis hepáticas asociada con el uso de agentes anestésicos volátiles potentes, incluyendo sevoflurano. Sin embargo, no puede establecerse con certeza la verdadera incidencia y relación de sevoflurano con estos eventos.

Se recibieron reportes raros de hipersensibilidad (incluida dermatitis de contacto, rash, disnea, sibilancias, malestar de pecho, edema de rostro, edema de párpado, eritema, urticaria, prurito, broncoespasmo, reacciones anafilácticas o anafilactoideas), especialmente en asociación con exposición profesional a largo plazo a agentes anestésicos inhalatorios, incluyendo sevoflurano.

En individuos susceptibles, los agentes inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico músculo del esquelético que produce una alta demanda de oxígeno y el síndrome conocido como hipertermia maligna.

Población pediátrica

El uso de sevoflurano se asoció con convulsiones. Mucho de estas se presentaron en niños y adultos jóvenes a partir de los 2 meses de vida, la mayoría de los cuales no presentan factores de riesgo predisponentes. Varios casos no reportaron uso de medicación concomitante y al menos un caso fue confirmado con electroencefalograma (EEG). Aunque en muchos casos fueron convulsiones solas que resolvieron de forma espontánea o luego del tratamiento, también se reportaron casos de múltiples convulsiones. Estas se presentaron durante, o inmediatamente después de la inducción con sevoflurano, durante la recuperación de la anestesia, y durante la recuperación post-operatoria hasta un día luego de la anestesia. Se debe utilizar el juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano en pacientes quienes pueden presentar riesgo de convulsiones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT”: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad.

No se realizaron estudios sobre carcinogenicidad. No se encontraron efectos mutagénicos en el test de Ames y en células de mamíferos cultivadas no se indujo ninguna aberración cromosómica. Los estudios sobre reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 1 CAM no aportaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño fetal debido a sevoflurano.

ESTUDIOS CLINICOS

Información de seguridad preclínica

Los datos preclínicos sobre toxicidad con dosis únicas y repetidas no evidencian una toxicidad órgano-específica.

Estudios sobre reproducción: los estudios sobre fertilidad realizados en ratas indican una disminución en las tasas de implantación y embarazos luego de la exposición a dosis de anestésicos. Los estudios sobre toxicidad del desarrollo realizados en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. En concentraciones sub-anestésicas durante la fase perinatal en ratas mostraron una prolongación de la gestación.

Extensos estudios mutagénicos in vitro e in vivo con sevoflurano arrojaron resultados negativos.

Efectos sobre la función circulatoria y el consumo de oxígeno: los resultados de los estudios realizados en perros indicaron que sevoflurano no produce ningún síndrome de arresto coronario y no exacerban la isquemia miocárdica preexistente. Los estudios en animales evidenciaron que la circulación hepática y renal se mantienen de forma adecuada con sevoflurano.

Sevoflurano disminuye la tasa de metabolismo cerebral para el oxígeno (CMRO₂) de forma análoga a la observada con isoflurano. Con concentraciones cercanas a CAM 2,0 se observa reducción de aproximadamente del 50% de CMRO₂. Los estudios en animales demostraron que sevoflurano no tiene un efecto significativo sobre el flujo sanguíneo cerebral.

En animales, sevoflurano suprime significativamente la actividad del electroencefalograma (EEG), de forma similar a dosis equipotentes de isoflurano. No existe evidencia de que sevoflurano se asocie con actividad epileptógena durante la normocapnia o la hipocapnia. A diferencia de enflurano, los intentos de provocar una actividad epileptógena de tipo convulsivo en el EEG durante la hipocapnia con estímulos rítmicos auditivos han sido negativos.

Compuesto A: el Compuesto A es un producto de degradación de sevoflurano, que se produce en absorbedores de CO₂. Su concentración se incrementa normalmente con el aumento de la temperatura del absorbedor, la concentración de sevoflurano y la disminución del caudal de gas corriente.

Los estudios realizados en ratas mostraron una nefrotoxicidad reversible, dependiente de la dosis y de la duración de la exposición, (necrosis unicelular de las células de los túbulos proximales). En la rata, la evidencia de nefrotoxicidad puede observarse con 25-50ppm luego de seis y doce horas de exposición. Se desconoce la relevancia para los humanos.

Los estudios publicados en animales (incluyendo primates) a dosis que producen una anestesia leve a moderada, demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el período de crecimiento cerebral rápido o sinaptogénesis genera pérdida celular en el cerebro en desarrollo, que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos preclínicos.

En los estudios clínicos la concentración más alta del Compuesto A (utilizando el circuito cal sodada como absorbentes de CO₂) fue de 15ppm en niños y 32 ppm en adultos. En los sistemas que utilizan cal de bario como absorbente del CO₂, se encontraron concentraciones de hasta 61 ppm. Si bien la experiencia con anestesia de bajo flujo es limitada, hasta la fecha no hay evidencia de insuficiencia renal debido al Componente A.

Componente B: en ratas Wistar la exposición inhalatoria al Componente B a concentraciones de 2400 ppm (0,24%), para una duración de tres horas, no produjo efectos adversos sobre los parámetros renales o la histología tisular.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis incluyen depresión e insuficiencia respiratorias. Ante una sobredosis, se deben tomar las siguientes acciones: detener la administración del medicamento, asegurar una vía aérea permeable e iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno puro y mantener una adecuada función pulmonar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Sevoflurano es estable cuando se almacena en condiciones normales a luz ambiente. No se produce una degradación perceptible de sevoflurano en presencia de ácidos fuertes o calor. Sevoflurano no presenta efecto corrosivo para acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce cubierto con níquel, bronce cromado o aleación de cobre y berilio.

Puede ocurrir una degradación química cuando se exponen los anestésicos inhalatorios al absorbente de CO₂ dentro de la máquina de anestesia. Cuando se lo usa de acuerdo con lo indicado con absorbentes frescos, la degradación del sevoflurano es mínima y los degradados no son detectables ni tóxicos. La degradación de sevoflurano se produce por un incremento de la temperatura del absorbente, absorbente de CO₂ desecado (especialmente los que contienen hidróxido de potasio, por ej. Baralyme®), incremento de la concentración de sevoflurano y disminución del flujo del gas corriente. Sevoflurano puede sufrir degradación alcalina a través de dos vías. La primera es el resultado de pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de pentafluorisopropanil fluorometil éter (PIFE o comúnmente conocido como Compuesto A). La segunda vía de degradación de sevoflurano solo se produce en presencia de absorbentes de CO₂ desecados y produce la disociación de sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucuronizado, eliminado y posee una toxicidad similar a la de sevoflurano. El formaldehído se puede degradar aún más en metanol y formiato. Este último puede contribuir a la formación de monóxido de carbono ante altas temperaturas. El metanol puede reaccionar con el Compuesto A para formar el producto de adición metoxi Compuesto B. Este compuesto puede sufrir una mayor eliminación HF para formar el Compuesto C, D y E. Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido de potasio (por ej.

Baralyme®) puede producir la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, Compuesto A y, tal vez alguno de sus degradados, los Compuestos B, C y D.

PRESENTACIONES:

Frasco de vidrio ámbar (III) de 250 mL con tapa a rosca con cubierta externa de fenólico negro y cono interno traslúcido de PEBD.

O

Frasco de vidrio color ámbar (III) de 250ml, con adaptador integrado de HDPE, goma EPDM, acero inoxidable y anillo de engarce de aluminio.

Envase conteniendo de 1 a 6 frascos de 250 mL.

Puede que no se comercialicen todas las presentaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar. Mantener las tapas de los frascos bien cerradas debido a la naturaleza volátil del anestésico. Almacene el frasco en posición vertical.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

Importado y distribuido por LABORATORIOS JAYOR S.R.L

Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado por: Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA, 18017, Estados Unidos de Norteamérica.

Ante cualquier reclamo técnico o reporte de eventos adversos del producto, el paciente puede comunicarse con LABORATORIOS JAYOR S.R.L. al teléfono (+54 11) 5353 2130 int. 1898.

Fecha de Última revisión: marzo 2024.

Aprobado por Disposición N° _____



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
BUZZO Bernardette
CUIT 27-25940820-8

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 14.05.2024 16:09:45

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO (etiqueta)

SEVOSTATERA

SEVOFLURANO 100 %

Líquido volátil para inhalación

Contiene 250 mL

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar. Mantener las tapas de los frascos bien cerradas debido a la naturaleza volátil del anestésico. Almacene el frasco en posición vertical.

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

Importado y distribuido por Laboratorios Jayor S.R.L. Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en: Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA, 18017, Estados Unidos de Norteamérica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
BUZZO Bernardette
CUIT 27-25940820-8

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 14.05.2024 16:09:44

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (estuche)

SEVOSTATERA

SEVOFLURANO 100 %

Líquido volátil para inhalación

1 frasco con 250 mL

VENTA BAJO RECETA

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar. Mantener las tapas de los frascos bien cerradas debido a la naturaleza volátil del anestésico. Almacene el frasco en posición vertical.

Formula: Sevoflurano 100%. No contiene excipientes.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Importado y distribuido por Laboratorios Jayor S.R.L. Calle 2 N° 61, Parque Industrial Pilar, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Luciano Martín, Farmacéutico.

Elaborado en: Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA, 18017, Estados Unidos de Norteamérica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

NUMERO DE LOTE

FECHA DE VENCIMIENTO

NOTA: Igual rótulo se utilizará para las presentaciones con 1, 2, 3, 4, 5 y 6 frascos conteniendo 250 mL.

Firmado digitalmente por:
BUZZO Bernardette
CUIT 27-25940820-8



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por: MARTIN
Luciano
Fecha y hora: 14.05.2024 16:09:40

Buenos Aires, 5 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5761

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

CERTIFICADO N° 60182

La Administradora 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

Titular de especialidad medicinal: LABORATORIOS JAYOR S.R.L.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7459

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SEVOSTATERA

Nombre Genérico (IFA/s): SEVOFLURANO

Concentración: 100 %

Forma farmacéutica: LIQUIDO VOLATIL PARA INHALACION

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
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SEVOFLURANO 100 %

Excipiente (s)
SIN EXCIPIENTE

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

Envase Primario: FRASCO DE VIDRIO AMBAR (III) CON TAPA A ROSCA PEBD TRASLUCIDO Y EXTERIOR FENOLICO NEGRO

Contenido por envase primario: 250 ML

Contenido por envase secundario: ESTUCHE X 1, X2, X3, X4, X5 Y X6

Presentaciones: 1 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 2 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 3 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 4 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 5 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 6 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 60 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C. NO REFRIGERAR. MANTENER LAS TAPAS DE LOS FRASCOS BIEN CERRADAS DEBIDO A LA NATURALEZA VOLÁTIL DEL ANESTÉSICO. ALMACENE EL FRASCO EN POSICIÓN VERTICAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N01AB08

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

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: Inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades, incluyendo neonatos a término.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

LABORATORIOS JAYOR S.R.L	DI-2019-7937-APN-ANMAT#MSYDS	CALLE 2 N°61, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------	------------------------------	---------------------------------------	----------------------	---------------------

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: SEVOSTATERA

Nombre Genérico (IFA/s): SEVOFLURANO

Concentración: 100 %

Forma farmacéutica: LIQUIDO VOLATIL PARA INHALACION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SEVOFLURANO 100 %

Excipiente (s)
SIN EXCIPIENTE

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

Envase Primario: FRASCO DE VIDRIO AMBAR (III) CON ADAPTADOR INTEGRADO PEAD, EPDM, ACERO INOX Y ANILLO DE ENGARCE ALU

Contenido por envase primario: 250 ML

Contenido por envase secundario: ESTUCHE X1, X2, X3, X4, X5 Y X6

Presentaciones: 1 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 2 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 3 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 4 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 5 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 6 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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

HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C, NO REFRIGERAR, MANTENER LAS TAPAS DE LOS FRASCOS BIEN CERRADAS DEBIDO A LA NATURALEZA VOLÁTIL DEL ANESTÉSICO. ALMACENE EL FRASCO EN POSICIÓN VERTICAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N01AB08

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

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION SISTEMICA)

Indicaciones: Inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades, incluyendo neonatos a término.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PIRAMAL CRITICAL CARE INC	3950 SCHELDEN CIRCLE, BETHLEHEM, PA	PA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS JAYOR S.R.L	DI-2019-7937-APN-ANMAT#MSYDS	CALLE 2 N°61, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000209-24-4



anmat



Ministerio de Salud
Argentina

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





Ministerio de Salud
Argentina



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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

