

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **4772**

BUENOS AIRES, [19 AGO 2010]

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021250-05-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4772

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

[Firma]



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4772

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- 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 SEVOFLURANO GRAY y nombre/s genérico/s SEVOFLURANO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4772

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

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

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades
Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole
entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos
I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo
correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021250-05-2

DISPOSICIÓN N°:

8

4772

[Handwritten Signature]
DR. CARLOS CHINLE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4772

Nombre comercial: SEVOFLURANO GRAY

Nombre/s genérico/s: SEVOFLURANO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: THAMES 372, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INHALATORIA (1).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 250 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 250 ML.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4772

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOL INH (2).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 50 ML de SEVOFLURANO.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

4772

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 50 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOL INH (3).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

4772

QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 70 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 70 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLN INHAL (4).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

6772

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 100 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 100 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLN INHAL (5).



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 125 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 125 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **4772**


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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4772


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

4772



PROYECTO DE IRROSECTO

**SEVOFLURANO GRAY
SEVOFLURANO**

**Anestésico inhalatorio
Industria Argentina
Venta bajo receta**

Composición:

Cada litro contiene SEVOFLURANO 100%.

Código ATC

N01 AB

Acción terapéutica:

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

Indicaciones:

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

Farmacología clínica:

Farmacodinamia: en una variedad de especies animales incluyendo al hombre, el Sevoflurano demostró ser un agente de acción rápida, no irritante.

La administración ha estado asociada con una suave y rápida pérdida de la conciencia durante la inducción inhalatoria y rápida recuperación luego de la suspensión de la anestesia.

La inducción se logra con un mínimo de excitación, o signos de irritación del tracto respiratorio superior, sin evidencias de secreciones excesivas dentro del árbol traqueobronquial y sin estimulación del SNC. En estudios pediátricos en los que la inducción se realizó con máscara, la incidencia de tos fue estadísticamente inferior con Sevoflurano que con halothano.

Como con otros anestésicos inhalatorios potentes, el Sevoflurano deprime la función respiratoria y la presión sanguínea de una manera dosis-dependiente. En animales y en humanos, el umbral arritmogénico inducido por la epinefrina para el Sevoflurano fue comparable al de isoflurano y mayor que el de halothano.

En estudios clínicos la incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica fue comparable entre Sevoflurano e isoflurano.

El Sevoflurano no afecta la capacidad de concentración de concentración renal, aún luego de una exposición anestésica prolongada de hasta aproximadamente nueve horas.

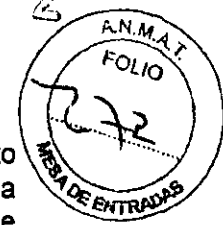
Concentración alveolar mínima (CAM): la CAM es la concentración a la cual el 50% de la población estudiada no se mueve en respuesta a un estímulo único de incisión de la piel. Para los equivalentes de CAM para sevoflurano para varios grupos etarios ver la sección posología – Forma de administración.

La CAM de Sevoflurano en oxígeno es 2,05% para adultos de 40 años de edad. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye con la edad y con el agregado de óxido nitroso.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO GODOY
DIRECCION TECNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
GIRIASO QUIROGA
PRESIDENTE

4772



Farmacocinética:

Solubilidad: la baja solubilidad de Sevoflurano en sangre sugiere un rápido aumento de las concentraciones alveolares en la inducción, y una rápida disminución con la suspensión del agente inhalado. Esto fue confirmado en un estudio clínico, donde fueron medidas las concentraciones inspiradas y de fin de espiración (F_I y F_A). El valor FA/FI (captación), a los 30 minutos (para Sevoflurano) fue de 0,85. El valor de FA/FAO (eliminación a los 5 minutos fue de 0,15.

Distribución: los efectos del Sevoflurano sobre el desplazamiento de drogas desde el suero y proteínas titulares no han sido investigados. Otro anestésicos fluorados volátiles han mostrado un desplazamiento de drogas desde el suero y proteínas titulares in vitro. Su significado clínico es desconocido. Los estudios clínicos no han demostrado efectos indeseables, cuando se administró Sevoflurano, en pacientes que recibían drogas con alto grado de unión y con pequeño volumen de distribución (por ej.: fenitoína).

Metabolismo: la rápida eliminación pulmonar de Sevoflurano minimiza la cantidad de anestésico disponible para ser metabolizado. En seres humanos, menos del 5% del Sevoflurano absorbido vía la isoforma 2E1 del citocromo P450 a hexafluoroisopropanol (HFIP), con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o un fragmento de un carbono). Una vez formado, el HFIP es rápidamente conjugado con ácido glucorónico y eliminado como metabolito urinario. No se ha identificado ninguna otra vía metabólica para Sevoflurano. Es el único anestésico volátil fluorado que no es metabolizado a ácido trifluoroacético.

Ión fluoruro: las concentraciones de ión fluoruro están determinadas por la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrada y la composición de la mezcla del gas anestésico.

La desfluoración de Sevoflurano no es inducida por los barbitúricos.

Aproximadamente el 7% de los adultos evaluados en el programa Sevoflurano para concentraciones de fluoruro inorgánico experimentaron concentraciones mayores de 50 micromoles; no fue observado ningún efecto renal clínicamente significativo en ninguno de estos individuos.

Toxicología: se ha informado aumento de las concentraciones del Compuesto A con: aumento de la temperatura del absorbedor, concentraciones crecientes de Sevoflurano, y con niveles decrecientes del flujo de gas frasco. En situaciones clínicas la concentración más alta del Compuesto A en el circuito anestésico con cal sodada como absorbedor de CO₂ fue de 15 ppm en niños y 32ppm en adultos. Sin embargo, ha sido observadas concentraciones de 61 ppm en pacientes conectados a sistemas con Baralyme como absorbedor de CO₂. Aunque la exposición al Sevoflurano en sistemas de bajo flujo es limitada, no hubo evidencia de disfunción renal atribuible al Compuesto A.

Compuesto B: en situación clínica la concentración del Compuesto B detectada en el circuito anestésico no excedió 1,5 ppm.

Carnogénesis: no se han llevado a cabo estudios. No se observó efecto mutagénico en el test de Ames y no se indujeron aberraciones cromosómicas en cultivo de células de mamíferos.

Estudios clínicos de seguridad y eficacia

Eficacia: se han realizado numerosos estudios clínicos con Sevoflurano como agente anestésico para pacientes pediátricos y adultos. Los resultados demostraron que el Sevoflurano produce una inducción suave y rápida, así como rápida emergencia de la anestesia.

Comparado con las drogas de referencia, el Sevoflurano estuvo asociado con tiempos más rápidos de inducción y a episodios de recuperación tales como emergencia, respuesta a órdenes, y orientación.

Anestesia en adultos:

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ORDO
M.N. 2124
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
SERIACO QUIROGA
PRESIDENTE

4772
AN.M.A.T.
FOLIO
273
MESA DE ENTRADAS

Inducción con máscara: en estudios en adultos en los que se efectuó inducción con máscara, el Sevoflurano demostró ser un agente efectivo para el mantenimiento de la anestesia.

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

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

Inducción con máscara: en estudios pediátricos en los que se indujo con máscara, el tiempo de inducción fue estadísticamente más baja con Sevoflurano que con halothano.

Seguridad: estudios clínicos en una amplia variedad de poblaciones de pacientes (niños, adultos, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesos, pacientes de cirugía cardíaca de bypass, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a cirugía repetidas, pacientes sometidos a cirugías de < 6 horas de duración), los resultados de la evaluación de parámetros de laboratorio (por ej. TGP, TGO, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica, nitrógeno ureico) así como la incidencia de efectos adversos informados por el investigador relacionados con la función hepática y renal, demostraron que Sevoflurano y los agentes de referencia, en las proporciones de pacientes no mostrando cambios en ningún parámetro de laboratorio clínico. El impacto sobre la función renal fue comparable entre Sevoflurano y las drogas de referencia, entre tipos de circuitos anestésicos, entre índices de flujo, y entre pacientes con o sin concentraciones de fluoruro inorgánico $\geq 50 \mu\text{m}$.

La incidencia de disfunción renal fue < 1% para el Sevoflurano (0,17%) y las drogas de referencia (0,22%; isoflurano, halothano, enflurano y propofol) en estudios comparativos. Esta incidencia global es compatible con la de una población quirúrgica general. En todos los casos existió una causa alternativa de explicación razonable para la disfunción renal.

Compromiso hepático: el Sevoflurano es efectivo y bien tolerado cuando se lo utiliza como agente primario para el mantenimiento de la anestesia en pacientes con función hepática disminuida, clase A y B de Chile-Pugh. El Sevoflurano no empeoró la función renal.

Posología – Forma de administración:

Premedicación: la premedicación será relacionada de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, y a criterio del anesthesiologo.

Anestesia quirúrgica: durante la anestesia deberá conocerse la concentración en el vaporizador de Sevoflurano. Esto sólo puede cumplirse mediante la utilización de vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano.

Inducción: la concentración deberá ser individualizada y titulada para alcanzar el efecto deseado de acuerdo con la edad y el estado clínico del paciente.

Puede ser administrado un barbitúrico de acción corta u otro agente intravenoso seguido por la inhalación de Sevoflurano. La inducción con Sevoflurano puede ser obtenida con oxígeno solo o en una mezcla combinada de oxígeno/óxido nitroso.

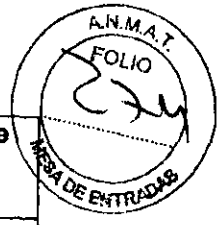
Para la inducción de la anestesia, en niños y adultos, la concentraciones inspiradas de hasta 8% de Sevoflurano, producen usualmente anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos.

Mantenimiento: los niveles quirúrgicos de anestesia podrán mantenerse con concentraciones de Sevoflurano de 0,5-3%, con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OBTIÑO
M. 12142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
DAMIÁN QUIROGA
PRESIDENTE

4772



Valores de CAM para pacientes adultos y pediátricos de acuerdo a la edad

Edad	Sevoflurano en oxígeno (%)	Sevoflurano en 65% de óxido nitroso/35% de oxígeno (%)
0 - 1 mes*	3,3	---
1 - < 6 meses	3,0	---
6 meses - < 3 años	2,8	2**
3 - 12 años	2,5	---
25 años	2,6	1,4
40 años	2,1	1,1
60 años	1,7	0,9
80 años	1,4	0,7

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

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

Contraindicaciones:
 El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con conocida sensibilidad al Sevoflurano u otros agente halogenado, o con conocida o sospechada susceptibilidad genética a la hipertermia maligna.

Advertencias:
 El Sevoflurano deberá ser administrado sólo por personas especialmente entrenadas para la administración de anestesia general. Se deberá contar con el material o equipo necesarios para mantener permeable la vía aérea, para la ventilación mecánica, la administración de oxígeno adicional y la resucitación cardiocirculatoria. Debido a que los niveles de anestesia pueden ser alterados fácil y rápidamente, deberán utilizarse sólo vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan a medida que la anestesia se profundiza.

Precauciones:
Generales: durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento de la concentración de Sevoflurano produce disminución dosis-depdendiente de la tensión arterial. La disminución excesiva de la tensión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia, y en tales circunstancias, puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano.

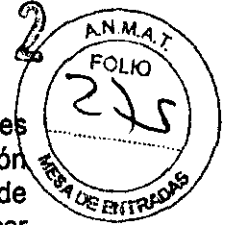
Como con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con coronopatías. La recuperación de la anestesia general deberá ser evaluada cuidadosamente, antes de que el paciente abandone la unidad de cuidados post-anestésicos.

Hipertermia maligna: en individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes, incluyendo Sevoflurano, pueden desencadenar un estado hipermetabólico (del músculo esquelético), provocando una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En estudios clínicos se informó de una caso de hipertermia maligna. Este síndrome está caracterizado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión arterial inestable. Algunos de esos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia superficial, hipoxia aguda, hipercapnia o hipovolemia.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
 Dr. GRAY SAGI
 FERNANDO OBBDO
 - 6 12 12 12
 DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
 Dr. GRAY S.A.C.I.
 SERRACO QUIROGA
 PRESIDENTE

4772



El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración intravenosa de dantrolene sódico y la aplicación de terapéutica de sostén (consultar la información para la aplicación intravenosa de dantrolene sódico y el manejo del paciente). La insuficiencia renal puede aparecer posteriormente y el volumen urinario debe ser controlado y mantenido eficazmente dentro de lo posible.

Insuficiencia renal: debido a que ha sido estudiado un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal > 1,5 mg/dl), la seguridad de la administración de Sevoflurano en este grupo no ha sido aún totalmente establecida. Por lo tanto, el Sevoflurano deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía: en pacientes con riesgo de elevación de la presión intracraneala, se deberá administrar Sevoflurano generalmente ocurre dentro de unos pocos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 o 3 días que siguen a la anestesia no ha sido estudiado. Como con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el humor durante varios días después de la administración.

Los pacientes serán advertidos de que el rendimiento en actividades que requieran de alerta mental, como operar un vehículo o maquinaria peligrosa, puede verse disminuido por algún tiempo luego de la anestesia general.

Interacciones medicamentosas:

El Sevoflurano demostró ser seguro y efectivo, cuando es administrado concomitantemente con una amplia variedad de agentes utilizados comúnmente en situaciones quirúrgicas, tales como, medicamentos de acción sobre el SNC, drogas autonómicas, relajantes del músculo liso, antibióticos incluyendo aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, hemoderivados y drogas cardiovasculares incluyendo epinefrina.

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

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

Oxido nitroso: la CAM de Sevoflurano, como con otros anestésicos volátiles halogenados, está disminuida cuando se lo administra en combinación con óxido nitros. La CAM equivalente está reducida aproximadamente un 50% en adultos y un 25% en pacientes pediátricos.

Agentes bloqueadores neuromusculares: como con otros agentes anestésicos inhalatorios, el Sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular producidos por los relajantes musculares no despolarizantes.

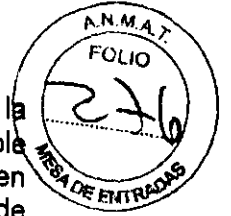
Cuando se utiliza Sevoflurano para suplementar la anestesia con alfentanilo-óxido nitroso (N₂O), se potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio, o atracurio. El ajuste en la dosis de estos relajantes musculares, cuando son administrados con Sevoflurano, es similar al requerido con Isoflurano. El efecto del Sevoflurano sobre la succinilcolina y la duración del bloqueo despolarizante neuromuscular no han sido estudiados.

La reducción de la dosificación de los agentes bloqueantes neuromusculares, durante la inducción de la anestesia, pueden provocar el retardo en el comienzo de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, como también relajación muscular inadecuada, debido a que la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares se observa unos pocos minutos después del comienzo de la administración de Sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes se han evaluado interacciones del vecuronio, pancuronio y atracurio. Ante la falta de indicaciones específicas:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO BODO
-7-
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
GILFACO QUIROGA
PRESIDENTE



1. No reducir las dosis de agentes relajantes musculares no despolarizantes para la intubación endotraqueal; y 2. Durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que las dosis de los relajantes musculares no despolarizantes deban ser reducidas en comparación con las de la anestesia con óxido nitroso/opiáceos. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares estará dada por la respuesta al estímulo nervioso.

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

Parto: en un estudio clínico, la seguridad de Sevoflurano tanto para las madres como para los hijos fue demostrada cuando se utilizó Sevoflurano durante la anestesia para la cesárea. La seguridad de Sevoflurano durante el trabajo y el parto vaginal no ha sido demostrada.

Lactancia: se desconoce si el Sevoflurano es excretado en la leche materna. Se deberá tener precaución cuando se administre Sevoflurano durante este período.

Ancianos: la CAM disminuye con el aumento de la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es aproximadamente el 50% de la requerida en uno de 20 años.

Reacciones adversas: como con otros anestésicos inhalatorios potentes, Sevoflurano Gray puede causar depresión cardiorespiratoria dosis-dependiente. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados en severidad y transitorios en duración. Se ha observado náuseas y vómitos en el post-operatorio, secuela común de la cirugía y la anestesia general, los cuales pueden ser debidos al anestésico inhalatorio, a otros agentes administrados durante o después de la cirugía, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Efectos adversos derivados de estudios clínicos controlados: los efectos adversos más frecuentes (> 10%), considerados como probablemente relacionados con la administración de Sevoflurano fueron: náuseas, vómitos, aumento de la tos e hipotensión. En pacientes adultos los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: náuseas, vómitos e hipotensión. En ancianos las reacciones colaterales más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: hipotensión, náuseas y bradicardia. En pacientes pediátricos los hallazgos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: vómitos, agitación, tos aumentada y náuseas. El tipo, la severidad y la frecuencia de las reacciones adversas en el grupo de pacientes con Sevoflurano fueron comparables con aquellos sufridos con drogas de referencia.

Los efectos adversos más frecuentemente informados (>1%), considerados como probablemente relacionados con la administración de Sevoflurano incluyen: náuseas, vómitos, incremento de la tos, hipotensión, agitación, somnolencia, escalofríos, bradicardia, mareos, salivación aumentada, trastorno respiratorio, hipertensión, taquicardia, laringismo y fiebre.

Como con otros anestésicos pueden ocurrir elevaciones transitorias de la glucemia y de los glóbulos blancos.

Durante y después de la anestesia con Sevoflurano se pueden observar elevaciones transitorias del flúor inorgánico sérico. Las concentraciones de este último generalmente se elevan dentro las 2 horas de finalizada la anestesia, y regresan a valores preoperatorios dentro de las 48 horas. En estudios clínicos estas elevaciones no estuvieron asociadas a disminución de la función renal. Han sido informados casos ocasionales de cambios transitorios en los tests de función hepática con Sevoflurano y agentes de referencia.

En un ensayo clínico que incluyó 5560 pacientes/voluntarios, fueron informadas 17 muertes (9 con Sevoflurano, 8 con Isoflurano). Todos los casos fueron considerados de origen desconocido o no relacionados con la droga en estudio.

Experiencia post-comercialización: existen casos aislados de actividad de tipo convulsiva después de la administración de sevoflurano. Los eventos reportados

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.S.I.
ESP. WANDY ODDO
W.M. 22142
DIRECTOR TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

4772



fueron de corta duración y no hubo evidencia de anomalías durante la salida de la anestesia o en el período post-operatorio.
Raros casos de hipertermia maligna (ver Precauciones).

Abuso y drogodependencia: aún no se conocen.

Sobredosis: en caso de sobredosis aparente se deberán tomar las siguientes medidas; discontinuar la administración de Sevoflurano, mantener la vía aérea permeable, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular.

Ante cualquier eventualidad de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-4468 / 4658-7777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30°

Presentaciones:

Estuches conteniendo 1 frasco conteniendo 50, 70, 100, 125 o 250 ml.

Cajas conteniendo 5 o 10 frascos de 50, 70, 100 125 o 250 ml, de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Importada, fraccionada, acondicionada y comercializada por:

PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.

Thames 372 - Ciudad de Buenos Aires - Argentina

DT: Fernando Oddo

Fecha de última revisión: 19/05/2010

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
DARIACO QUIROGA
PRESIDENTE

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
D.T. 12142
DIRECTOR TECNICO



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021250-05-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4772 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SEVOFLURANO GRAY

Nombre/s genérico/s: SEVOFLURANO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: THAMES 372, C.A.B.A.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INHALATORIA (1).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 250 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 250 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOL INH (2).



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 50 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 50 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma farmacéutica: SOL INH (3).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 70 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 70 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR

M
A



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLN INHAL (4).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 100 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 100 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

M
A



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLN INHAL (5).

Nombre Comercial: SEVOFLURANO GRAY.

Clasificación ATC: N01A.

Indicación/es autorizada/s: PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL, EN NIÑOS Y ADULTOS, YA SEA EN PACIENTES QUIRURGICOS INTERNADOS O AMBULATORIOS.

Concentración/es: 125 ML de SEVOFLURANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SEVOFLURANO 125 ML.

Excipientes: -----

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA

Envase/s Primario/s: FRASCO PET AMBAR

Presentación: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5 Y 10 FRASCOS CON 50, 70, 100, 125 Y 250 ML SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 5 Y 10 FRASCOS PARA USO HOSPITALARIO

7 A



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses


Forma de conservación: MANTENER AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO
MAYOR DE 25° C. NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI el Certificado N°
55732, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **19 AGO 2010**
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4772


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