

<span><span>CRISTÁLIA</span></span> <div>PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.</div>
PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE SALUD

## Sevocris® sevoflurano 100% (1mL/mL)

IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

**Sevocris® sevoflurano 100% (1 mL/mL)**

#### PRESENTACIONES

Solución inhalante/Solución para inhalación

Frasco ámbar que contiene 100 mL y 250 mL.

#### USO INHALATORIO

#### USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

#### COMPOSICIÓN

Cada mL contiene:

sevoflurano ..... 1 mL
propilenglicol ..... 0,026% p/p

#### INFORMACIONES TÉCNICAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

#### 1. INDICACIONES

Este fármaco se destina a la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes pediátricos o adultos, en procedimientos quirúrgicos hospitalarios o de ambulatorios.

#### 2. RESULTADOS DE EFICACIA

Se han realizado numerosos estudios clínicos con sevoflurano usado como anestésico en pacientes adultos y pediátricos. Los resultados han demostrado que el sevoflurano proporciona una inducción rápida y suave, así como una recuperación rápida de la anestesia.

Cuando si compara con los anestésicos estándares, el sevoflurano fue asociado a tiempos más rápidos para inducción y también a eventos del despertar anestésico, como respuesta a órdenes y orientación.

#### Estudios de eficacia

- **Mantenimiento de la anestesia en procedimientos de media duración:**

En este estudio clínico, la eficacia de sevoflurano fue comprobada durante el mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos ASA clases I, II y III¹.

Este estudio de fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico, fue realizado en 12 unidades quirúrgicas.

La población estudiada incluyó 555 pacientes adultos, sometidos a los procedimientos quirúrgicos de duración intermedia (por lo menos 1 hora), divididos en dos grupos. En el grupo 1 (n=272), los pacientes fueron sometidos al mantenimiento de la anestesia sevoflurano y en el grupo 2 (n= 283), de control, el anestésico isofurano se ha utilizado para el mantenimiento del procedimiento anestésico.

Despertar, respuesta a los comandos, orientación y la primera solicitud de analgesia post-operatoria fueron todos más rápidos tras la discontinuación del anestésico en el grupo que utilizó sevoflurano. (Tabla 1)

TABLA 1			
	Sevoflurano	Isoflurano	P
Despertar (minutos)	11.0 ± 0.6	16.4 ± 0.6	< 0.001
Respuesta a los comandos (minutos)	12.8 ± 0.7	18.4 ± 0.7	< 0.001
Orientación (minutos)	17.2 ± 0.9	24.7 ± 0.9	< 0.001
Primera solicitud de analgésicos (minutos)	46.1 ± 3.0	55.4 ± 3.2	< 0.05
Elegibilidad para alta de la unidad post-anestésica (minutos)	139.2 ± 15.6	165.9 ± 16.3	–

Se concluye por medio del estudio, que la eficacia de los agentes anestésicos evaluados fue comparable, ya que el sevoflurano se ha asociado con una recuperación más rápida.

- **Mantenimiento de la anestesia en procedimientos de ambulatorios:**

En este segundo estudio se ha contratado la eficacia de sevoflurano versus isoflurano en procedimientos quirúrgicos ambulatorios.²

Este fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, donde 500 pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ambulatorio recibieron los agentes anestésicos sevoflurano (grupo 1, n= 247) o isoflurano (grupo 2, n= 253). Se han comparado los siguientes parámetros entre los grupos: tiempo medio de despertar, respuesta a los comandos y orientación tempo- espacial.

Para todos los parámetros evaluados, sevoflurano ha demostrado respuestas significativamente más rápidas en comparación con isoflurano. (Tabla 2)

TABLA 2			
	Sevoflurano	Isoflurano	
Despertar (minutos)	8.2	9.3	
Respuesta a los comandos (minutos)	8.5	9.8	
Orientación (minutos)	10.6	13.0	

En la evaluación de los resultados de electroencefalografía, se demostró que el grupo sevoflurano presentó una reducción más rápida de las ondas delta y rápido aumento de la actividad alfa en relación al grupo isoflurano, con la indicación de un despertar más rápido en el grupo del sevoflurano.

- **Inducción y mantenimiento de la anestesia general:**

En este estudio, se han comparado procedimientos de anestesia general realizados con sevoflurano versus propofol, tanto para inducción como para mantenimiento de la anestesia.³

Pacientes (n=50) con ASA clases I y II y con edades que varían de 17 a 70 años fueron incluidos en este estudio aleatorizado, controlado, que comparó la facilidad de inducción y el tiempo necesario

para el despertar de la anestesia. Se concluyó que los parámetros evaluados fueron análogos en ambos grupos estudiados. (Tabla 3)

TABLA 3			
	Sevoflurano	Propofol	P
Apertura de los ojos (minutos)	9.0 ± 4.4	8.0 ± 5.0	NS
Respuesta a los comandos (minutos)	11.2 ± 5.0	9.8 ± 6.9	NS
Extubación (minutos)	9.1 ± 4.5	8.6 ± 5.1	NS

El sevoflurano ha permitido una rápida inducción inhaladora y despertar de la anestesia general.

- **Inducción y mantenimiento de anestesia general en la población pediátrica:**

En este estudio, se han comparado los datos de eficacia en el despertar y recuperación anestésica con el uso de diferentes anestésicos inhaladores: sevoflurano, desflurano y halotano⁴. Se han incluidos 80 niños sometidos a adenoidectomía y miringotomía bilateral con inserción de tubos de ventilación, aleatorizados para uno de los grupos: Grupo 1 (n=20) - inducción y mantenimiento con sevoflurano; Grupo 2 (n=20) - inducción con halotano y mantenimiento con sevoflurano; Grupo 3 (n= 20) - inducción y mantenimiento con halotano; y Grupo 4 (n=20) - inducción con halotano y mantenimiento con desflurano. Un observador independiente, ciego para el esquema anestésico evaluó cada paciente en las fases de emergencia y recuperación.

Los resultados de los parámetros evaluados se encuentran en la Tabla 4.

TABELA 4					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	P
Despertar (minutos)	11 ± 3.7	11 ± 4.0	10 ± 4.0	5 ± 1.6	< 0.0001
Recuperação (minutos)	17 ± 5.5	19 ± 7.1	21 ± 8.5	11 ± 3.9	< 0.0001
Alta (minutos)	134 ± 36.9	136 ± 53.3	123 ± 65	142 ± 29.4	NS

El despertar y la recuperación de la anestesia fueron significativamente más rápidos con el uso del desflurano (grupo 4) en comparación con el resto de los grupos, sin embargo hubo mayor incidencia de agitación y excitación en este grupo (55%) en relación a los grupos que recibieron sevoflurano (10%) y halotano (25%), y no hubo diferencias entre los grupos para el criterio de alta hospitalaria.

- **Otros estudios:**

#### Anestesia en adultos

**Inducción:** en estudios con adultos en los que se ha realizada inducción con máscara, se ha demostrado que sevoflurano promueve inducción anestésica rápida y suave.

**Mantenimiento:** en 28 estudios que involucraron 3591 pacientes adultos (2022 con sevoflurano, 1196 con isoflurano, 111 con enflurano, 262 con propofol), se demostró que sevoflurano es un agente efectivo para el mantenimiento anestésico. Del mismo modo, se evidenció que sevoflurano es un gran agente anestésico apropiado para el uso en neurocirugía, cirugía tipo cesárea, para pacientes sometidos a revascularización cardiaca y para los pacientes no cardíacos con riesgo de isquemia miocárdica.

#### Anestesia pediátrica

En 5 estudios que involucraron 1498 pacientes (837 con sevoflurano, 661 con halotano), se demostró que sevoflurano es un agente efectivo para la inducción y mantenimiento anestésicos.

**Inducción:** la inducción anestésica con máscara tuvo un tiempo de inducción más corto y menor incidencia de tos que el halotano, de modo estadísticamente significativo.

#### Seguridad

Se han realizado los estudios clínicos en una amplia variedad de pacientes (adultos, niños, ancianos, con nefropatías, con enfermedad hepática, obesos, pacientes sometidos a revascularización cardiaca, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a repetidas cirugías, pacientes sometidos a cirugías con más de 6 horas de duración). Los resultados de los parámetros de laboratorios (por ejemplo, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica y urea), así como la incidencia de eventos adversos reportados por los investigadores con respecto a las funciones renales y hepáticas, demostraron que sevoflurano no tuvo efecto clínico significativo sobre las funciones renales y hepáticas, ni exacerbó disfunciones hepáticas o renal previamente en las poblaciones evaluadas (véase 5 - ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hepáticas y 9. REACCIONES ADVERSAS).

No hubo diferencia estadísticamente significante entre el sevoflurano y las drogas de referencia (isoflurano, halotano, enflurano y propofol), en la proporción de pacientes que tuvieron alteraciones en los parámetros bioquímicos.

El impacto en la función renal fue comparable entre el sevoflurano y las drogas de referencia, entre los tipos de circuitos de anestesia, entre las tasas de flujo, y entre los pacientes con o sin las concentraciones de fluoruro inorgánico superiores o iguales a 50 µm.

La incidencia de disfunción renal fue menos del 1% tanto para el sevoflurano (0,17% como para las drogas de referencia (isoflurano, halotano, enflurano, propofol (0,22%). En todos los casos hubo una causa alternativa o explicación razonable para la aparición de la disfunción renal.

#### Disfunción hepática

Durante la fase de desarrollo clínico, el sevoflurano fue efectivo y bien tolerado como agente anestésico primario para el mantenimiento anestésico en pacientes con insuficiencia hepática clase Child-Pugh A y B, y no exacerbó enfermedad hepática preexistente.

Para reacciones adversas hepáticas comprobadas en la fase post-comercialización, verificar secciones 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hepáticas y 9. REACCIONES ADVER-SAS.

#### Disfunción renal

En individuos con la enfermedad de nefropatía, con creatinina sérica basal mayor o igual a 1,5 mg/ dL (130 micromoles/L), el sevoflurano demostró no causar empeoramiento de la función renal. Basado en la incidencia y magnitud de los cambios en la concentración sérica de creatinina, sevoflurano no empeora la función renal.

#### Referencias Bibliográficas:

A continuación se presentan algunas referencias bibliográficas mencionadas en los estudios clínicos disponibles para este fármaco.

¹ Campbell C, Andreen M, Battito MF, Camporesi EM, Goldberg ME, Grounds RM, Hobbhahn J, Lumb P, Murray JM, Solanki DR, Heard SO, Coriat P. A phase III, multicenter, open-label, randomized, comparative study evaluating the effect of sevoflurane versus isoflurane of the maintenance of anesthesia in adults ASA class I, II y III. J Clin Anesth. 1996; 8(7):557-63.

² Scholz J, Bischoff P, Szafarczyk W, Heetel S, Schulte J. Comparison of sevoflurane and isoflurane

in ambulatory surgery. Results of a multicenter study. Anaesthetist. 1994;43(9):587-93.

³ Lien CA, Hemmings HC, Belmont MR, Abalos A, Hollmann C, Kelly RE. A comparison: the efficacy of sevoflurane-nitous oxide and propofol-nitrous oxide for the induction and maintenance of general anesthesia. J Clin Anesth. 1996; 8(8):639-43.

⁴ Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of Emergence and Recovery Characteristics of Sevoflurane, Desflurane, and Halothane in Pediatric Ambulatory Patients. Anesth Analg. 1996; 83:917-20.

#### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Descripción

**Sevocris®** (sevoflurano) es un agente anestésico líquido fluoroso, no inflamable, para uso en anestesia general inhaladora, por medio de vaporización. Es un derivado del éter metil isopropílico. **Sevocris®** (sevoflurano) y químicamente identificado como éter fluorometil 1- (trifluorometil) 2,2,2-trifluoro etílico, tiene un peso molecular de 200,05 y presenta las siguientes propiedades fisico-químicas.

Punto de ebullición a 760 mmHg ..... 58.6°C

Gravedad específica a 20°C ..... 1,520 – 1,525

Presión de vapor (calculada), en mmHg\*\*

a 20°C ..... 157

a 25°C ..... 197

a 36°C ..... 317

\*\* Ecuación para cálculo de presión de vapor (mmHg): Log<sub>10</sub> P<sub>vap</sub> = A + B / T

En que: A = 8,086; B = -1726,68; T = °C + 273,16° K (Kelvin)

Coefficientes de partición a 37°C:

Agua: gás ..... 0,36

Cerebro: gás ..... 1,15

Aceite de oliva: gás ..... 47,2 - 53,9

Sangre: gás ..... 0,63 - 0,69

Coefficientes medios de partición componente/gas a 25°C, para polímeros utilizados en general en equipos médicos.

Goma conductiva: ..... 14,0

Caucho de butilo: ..... 7,7

Cloruro de Polivinilo: ..... 17,4

Polietileno: ..... 1,3

#### Degradación del sevoflurano

El sevoflurano es estable cuando se almacena en condiciones normales de luz y temperatura.

No se produce una degradación apreciable en presencia de ácidos fuertes o de calor. Sevoflurano no es corrosivo al acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce niquelado, bronce cromado o la aleación de cobre y berilio.

Los anestésicos inhalados pueden sufrir degradación tras la exposición al absorbente de CO<sub>2</sub>, dentro de la máquina de anestesia. Cuando se usa según lo orientado, con absorbentes frescos, la degradación del sevoflurano es mínima y los productos de degradación son indetectables o no tóxicos. La degradación de Sevoflurano y la formación de productos subsiguiente se destaca debido al aumento de la temperatura del absorbente, absorbente de CO<sub>2</sub> desecado (especialmente, si contiene hidróxido de potasio), concentración aumentada de sevoflurano y bajo flujo de gas fresco.

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

El HFIP es inactivo, no es genotóxico, y rápidamente glucuronidado y depurado, y tiene toxicidad comparable al sevoflurano. El formaldehido está presente durante el proceso metabólico normal. Una vez expuesto a un absorbente de CO<sub>2</sub> altamente desecado, el formaldehido puede degradarse posteriormente en metanol y formato. En presencia de altas temperaturas, el metabolito formato puede contribuir a la formación del monóxido de carbono.

El metanol puede reaccionar con el Compuesto A, para formar el Compuesto B con adición metoxi. El compuesto B puede sufrir posteriormente una eliminación HF, para formar los compuestos C, D y E.

Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido de potasio, puede darse la formación de formaldehido, metanol, monóxido de carbono, Compuesto A y quizás algunos de sus productos de degradación, los Compuestos B, C y D.

#### Degradación de Ácido de Lewis

Se adicionan por lo menos 300 ppm de agua como inhibidor de ácido de Lewis.

#### Farmacodinámica

Estudios con sevoflurano en distintas especies animales, incluido el hombre han demostrado que este agente no es irritante y tiene inicio de acción rápida. Se ha asociado la administración con la inducción anestésica con pérdida de conocimiento rápida y suave, así como la rápida recuperación tras la interrupción de la anestesia.

La inducción va acompañada de mínima excitación o signos de irritación en el tracto respiratorio superior; no se observó evidencias de secreciones excesivas en el árbol traqueobronquial, ni estimulación del Sistema Nervioso Central. (SNC).

En estudios con pacientes pediátricos, en los que se ha realizado la inducción anestésica con máscara, se ha comprobado que la incidencia de tos fue estadísticamente menor con sevoflurano que con halotano.

Como con otros anestésicos inhalatorios potentes, sevoflurano produce una depresión de la función respiratoria y de la presión arterial con un comportamiento dependiente de la dosis.

Estudios en seres humanos y animales (perros) demostraron que el umbral arritmogénico para sevoflurano, inducido por la epinefrina, fue comparable al del isoflurano y más alto que el halotano. Estudios en perros demostraron que sevoflurano no reduce la perfusión miocárdica colateral. En estudios clínicos se observó que la incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica fue comparables entre el grupo de sevoflurano e isoflurano.

Estudios en animales evidencian que la circulación sanguínea regional (por ejemplo, circulación hepática, cerebral o renal) se mantiene adecuada con sevoflurano. En estudios con animales (perros y conejos) y estudios clínicos, muestran que los cambios en la hemodinámica cerebral (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral/velocidad del flujo sanguíneo, tasa de metabolización cerebral del oxígeno y presión de perfusión cerebral) fueron comparables entre sevoflurano e isoflurano. Sevoflurano ejerce un efecto mínimo efecto en la presión intracraneal y conserva la respuesta al CO<sub>2</sub>.

Sevoflurano no afecta la capacidad de concentración renal, incluso cuando hay exposición anestésica prolongada de hasta aproximadamente 9 horas.

**Concentración Alveolar Mínima:** La concentración alveolar mínima (CAM) es la concentración alveolar a la que el 50% de los individuos no manifiestan respuesta motora a un estímulo de incisión/doloroso.

De acuerdo con diferentes grupos etarios, hay varios equivalentes de CAM para sevoflurano. La CAM para sevoflurano en oxígeno es del 2,05%, para un individuo adulto de 40 años. Como con otros agentes anestésicos halogenados, los valores de la CAM disminuyen con la edad y con la incorporación de óxido nitroso.

#### Farmacocinética

**Solubilidad:** La baja solubilidad de sevoflurano en sangre sugiere que las concentraciones alveolares deberían aumentar rápidamente durante la inducción y disminuir también de forma rápida cuando se suspende el agente inhalado. Esto se confirmó en un estudio clínico, en el que se midieron las concentraciones de la inspiración y del final de la expiración (F<sub>I</sub> y F<sub>A</sub>). La tasa de incremento en las concentraciones alveolares durante la inducción (F<sub>I</sub>/F<sub>I</sub>) fue 0,85 y la tasa de disminución siguiendo a la interrupción de la inhalación F<sub>A</sub>/F<sub>A0</sub>) fue de 0,15 en que:

F<sub>A</sub> = Concentración final de la expiración

F<sub>I</sub> = Concentración inspirada

F<sub>A0</sub> = Concentración en el final de expiración, antes del final de la anestesia.

**Distribución:** Los efectos de sevoflurano sobre el desplazamiento de fármacos aunados a las proteínas séricas y a los tejidos no se han investigado. Otros anestésicos volátiles fluorados han demostrado, in vitro, desplazar fármacos aunados a las proteínas séricas y del tejido. El significado clínico de este fenómeno se desconoce. Sobre este aspecto, los estudios clínicos han demostrado que no hay efectos desfavorables cuando se administra sevoflurano en pacientes tratados con otros medicamentos que tienen una alta unión a las proteínas y con un pequeño volumen de distribución (por ejemplo, la fentoina).

**Metabolismo:** La rápida eliminación pulmonar de sevoflurano, minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada. En humanos, menos del 5% de sevoflurano absorbido se metaboliza por el citocromo P4502E1 a hexafluorisopropanol (HFIP), con liberación de fluoruros inorgánicos y dióxido de carbono (o a un fragmento de carbono). Una vez formado el HFIP, éste se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta como metabolito urinario. No se han identificado otros mecanismos de metabolización del sevoflurano.

Sevoflurano es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

**Ion fluoruro:** Las concentraciones de ion fluoruro está influenciados por la duración de la anestesia, por la concentración del sevoflurano administrado, y por la composición de la mezcla de gases anestésicos. La desfluoración de sevoflurano no es inducible por barbitúricos. De los pacientes evaluados, aproximadamente el 7% tuvieron concentraciones de fluoruros inorgánicos mayores que 50 mCm. En ninguno de estos individuos se ha observado un efecto clínico significativo en la función renal (véase 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS - Inductores de CYP2E1.

#### Datos Pre clínicos sobre Seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad en varias especies animales, ya que la inducción de la anestesia fue rápida y suave, sin resistencia, signos de respiración jadeante (“gassing”) u otras reacciones indeseables. Las muertes por exposición letales se debieron al paro respiratorio. En los animales estudiados, la exposición no fue asociada a ninguna toxicidad orgánica específica, ni de desarrollo.

Una muestra de 344 ratas Fischer fue anestesiada dentro de 2 a 3 minutos después de la exposición al 1,4% de sevoflurano durante hasta 10 horas. Ningún perjuicio funcional o morfológico resultó de la administración de sevoflurano.

En un estudio sobre reproducción, sevoflurano no causó efectos significativos en la capacidad reproductiva de machos o hembras expuestos a las concentraciones de hasta 1,0 CAM (2,2%) Estudios posteriores indican que sevoflurano no es un elemento tóxico selectivo para la fase de desarrollo.

**Compuesto A:** un estudio de toxicidad aguda en ratas Wistar indicó que la LC50 (concentración letal 50%) del Compuesto A fue de 1.050 - 1.090 ppm en animales expuestos durante 1 hora y 400 - 420 ppm en animales expuestos durante 3 horas (las concentraciones letales medias fueron aproximadamente 1070 y 330 para 490 ppm, respectivamente).

Las ratas fueron expuestas a 30, 60 o 120 ppm del Compuesto A en un estudio de toxicidad crónica durante 8 semanas, involucrando 24 exposiciones, con duración de exposición de 3 horas cada. No se ha observado ninguna evidencia aparente de toxicidad con estos animales, además de pérdida de peso corporal, en las hembras, en el último día de estudio.

En otro estudio, el Compuesto A, se les administró a las ratas Sprague-Dawley por exposición inhalatoria nasal, en un sistema abierto (25, 50, 100 o 200 ppm) [0,0025 al 0,02%]; el grupo control fue expuesto al aire ambiente. El umbral en el que cambios reversibles en los parámetros clínicos y urinarios indicaron cambios renales (aumento de urea, glucosa, proporción creatinina/proteína, proporción creatinina/N-acetil-glucosamidasa y dosis dependientes) fue de 114 ppm de Compuesto A. Las lesiones histológicas fueron todas reversibles.

Se esperan niveles más elevados de Compuesto A (degradado de sevoflurano), o de 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoroetileno (BCDFE) (degradado /metabolito del halotano), en pequeños roedores que en los humanos, pues la captación inhalatoria es sustancialmente mayor en ratas que en humanos.

Además de esto, la actividad de una enzima importante (beta-liasa), involucrada en la nefrotoxicidad por haloalcoenos, es diez veces mayor en ratas que en humanos.

Hay reportes del aumentos de las concentraciones del Compuesto A con el aumentos de la temperatura del absorbente de CO2, con el aumento de la concentración de sevoflurano y con la disminución de las tasas de flujo de gas corriente. Se ha reportado que la concentración del Compuesto A aumenta significativamente con la deshidratación prolongada de la cal baritada. Bajo situación clínica, las más altas concentraciones de Compuesto A en el circuito anestésico, con cal sodada como absorbente de CO2, fueron de 15 ppm para pacientes pediátricos y de 32 ppm para adultos.

Sin embargo, concentraciones de 61 ppm fueron encontradas en pacientes bajo sistemas con cal baritada como absorbente de CO2. No se conoce el nivel de Compuesto A en el que ocurre toxicidad para humanos. Aunque la exposición a sevoflurano en sistemas de bajo flujo sea limitada, no hay evidencia de disfunción renal asignada al Compuesto A.

**Compuesto B:** en situaciones clínicas, la concentración de Compuesto B que se ha detectado en el circuito anestésico no supera 1,5 ppm. La exposición por inhalación al Compuesto B, bajo concentración hasta 2.400 ppm (0,24%), durante tres horas, no produjo efectos adversos en los parámetros renales o en la histología de tejido en ratas Wistar.

**Carcinogénesis:** No se han realizado estudios de carcinogénesis. En el test Ames no se han observado efectos mutagénicos. No hubo inducción de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de mamíferos.

#### 4. CONTRAINDICACIONES

No se debe utilizar **Sevocris®** (sevoflurano) en pacientes con susceptibilidad genética conocida

o sospechada de hipertermia maligna.

**Sevocriis**<sup>®</sup> (sevoflurano) no se debe utilizar en pacientes con sensibilidad conocida o sospechada al sevoflurano o a otro agente anestésico de inhalación halogenado (por ejemplo, histórico de hepatotoxicidad, incluyendo generalmente aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia temporal relacionada con la anestesia con uno de estos agentes).

**Este medicamento no debe utilizarse en mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.**

### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Sevocriis**<sup>®</sup> (sevoflurano) puede causar depresión respiratoria, que puede agravarse por premedicación narcótica u otros agentes que causan depresión respiratoria. La respiración debe ser controlada y, si es necesario, asistida. **Sevocriis**<sup>®</sup> (sevoflurano) debe ser administrado solo por médicos entrenados en la administración de anestesia general. Recursos para el mantenimiento de la potencia de las vías aéreas, ventilación mecánica, administración de oxígeno y reanimación circulatoria deben estar disponibles para su utilización inmediata.

Debe conocerse con exactamente la concentración de sevoflurano que está siendo liberada desde el vaporizador. Como los anestésicos volátiles difieren en sus propiedades físicas, solo pueden utilizarse vaporizadores específicamente calibrados para sevoflurano. La administración de anestésicos generales debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta del paciente. Hipotensión y depresión respiratoria aumentan a medida que se profundiza la anestesia.

Se han notificado casos aislados de prolongación del intervalo QT, muy raramente asociados con torsade de pointes (en casos excepcionales, mortales). Debe tenerse precaución cuando se administre sevoflurano a pacientes sensibles. Se han notificado también casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con Enfermedad de Pompe. Anestésicos generales, incluyendo el sevoflurano, deben administrarse con precaución a pacientes con trastornos mitocondriales.

### Generales

Durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento de la concentración de sevoflurano produce una disminución dosis dependiente en la presión sanguínea. Un descenso excesivo en la presión sanguínea puede estar relacionado con la profundidad de la anestesia y, en estos casos, se puede corregir disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano.

Como en todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar isquemia miocárdica en los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. La recuperación de la anestesia general debe ser cuidadosamente evaluada, antes de permitir a los pacientes la salida de la unidad de cuidado post-anestésico.

Aunque la recuperación de la conciencia, ocurra generalmente dentro de minutos tras el cese de la administración de sevoflurano, el impacto sobre la función intelectual durante 2 o 3 días después de la anestesia no fue estudiado. Como con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios del estado de ánimo durante varios días después de la administración del anestésico (véase 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Efectos en la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas).

### Hepáticas

Casos muy raros de disfunción hepática ligera, moderada y severa en el post-operatorio o hepatitis con o sin ictericia han sido informados a partir de experiencias post-comercialización. Se debe realizar una evaluación clínica cuando se administra sevoflurano en pacientes con una condición hepática subyacente o bajo tratamiento con fármacos conocidos por causar disfunciones hepáticas (véase 9. REACIONES ADVERSAS).

Hay reportes de que la exposición precia a los anestésicos con hidrocarburos halogenados puede aumentar el potencial de lesión hepática, especialmente si se produce en un intervalo inferior a 3 meses.

### Hipertermia maligna

Así como otros agentes inhalatorios, la anestesia con sevoflurano pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético en individuos sensibles, produciendo una demanda muy alta de oxígeno y consecuente síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. Este síndrome se caracteriza por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o inestabilidad de la presión sanguínea.

Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer durante una anestesia ligera, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos, un caso de hipertermia maligna fue reportado. Adicionalmente, hubo informes posteriores a la comercialización de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes fueron fatales.

El tratamiento consiste en la interrupción de los agentes desencadenante (como sevoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico (consulte las informaciones de prescripción de dantroleno sódico intravenoso para informaciones adicionales sobre el manejo de los pacientes) y aplicación de medidas de soporte.

Dicha terapia incluye esfuerzo vigoroso para restaurar la temperatura corpórea a valores normales, soportes respiratorios y circulación según lo indicado y manejo de los trastornos ácidos básicos, de fluidos y electrolitos. Posteriormente, puede aparecer un fallo renal por lo que debe controlarse y mantenerse el flujo urinario siempre que sea posible.

### Hiperkalemia perioperatoria

El empleo de los agentes anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período post-operatorio. Pacientes con enfermedades neuromusculares latentes o manifiestas, en particular con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina ha estado asociado con la mayoría de estos casos, pero no todos. Estos pacientes también experimentaron aumentos significativos en los niveles de creatina quinasa y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ningún de estos pacientes presentó signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico.

Se recomienda una intervención precoz y agresiva para el tratamiento de la hiperkalemia y arritmias, así como la evaluación subsiguiente de las enfermedades neuromusculares latentes.

### Sustitución de los absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados

Se han referido casos raros de calor extremo, hemo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de sevoflurano en conjunto con el uso de absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Un aumento inusualmente tardío o un descenso inesperado de la concentración establecida en el vaporizador pueden estar asociados con el calentamiento excesivo de los absorbentes de CO<sub>2</sub>. Una reacción exotérmica, degradación exacerbada de sevoflurano y producción de productos de degradación pueden ocurrir cuando los absorbentes de CO<sub>2</sub> se desecan, como ocurre tras el período prolongado de alto flujo de gas seco a través de los contenedores de los absorbentes de CO<sub>2</sub>. Los productos de degradación de sevoflurano (metanol, formaldehido, monóxido de carbono y Compuestos A, B, C y D) fueron observados en el circuito respiratorio de una máquina experimental de

anestesia, que utilizaba absorbentes de CO<sub>2</sub> desecados y concentraciones máximas de sevoflurano (8%) durante período de tiempo prolongados (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehido observadas en el circuito respiratorio de anestesia (usando absorbentes que contienen hidróxido sódico) fueron consistentes con los niveles conocidos como causantes de irritación respiratoria suave. Se desconoce la relevancia clínica de la presencia de los productos de degradación obser-vados en este modelo experimental bajo condiciones extremas.

Cuando un médico sospecha que los absorbentes de CO<sub>2</sub> pueden estar desecados, se debe reemplazarlos antes de la administración de sevoflurano. El indicador de color de muchos de los absorbentes no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Consecuentemente, la falta de cambio significativo no se debe tomar como un estado de hidratación adecuado. Los absorbentes de CO<sub>2</sub> se deben reemplazar rutinariamente, de forma independiente del color del indicador.

### Disfunción renal

Debido al bajo número de casos estudiados de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal mayor que 1,5 mg/dL), la seguridad de la administración de sevoflurano en este grupo de pacientes todavía no puede ser completamente establecido. Por lo tanto, se debe administrar sevoflurano con precaución a pacientes con insuficiencia renal.

### Anestesia neuroquirúrgica

En pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal, se debe administrar sevoflurano con precaución, juntamente con maniobras para reducir la presión intracraneal, como la hiper-ventilación.

### Convulsiones

Raros casos de convulsión fueron reportados asociados con el empleo de sevoflurano (véase 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Uso pediátrico y 9. REACCIONES ADVERSAS).

#### Cuidados y advertencias para poblaciones especiales

##### Uso en pacientes con edad avanzada:

Se ha demostrado que sevoflurano es un agente efectivo y seguro para la inducción y mantenimiento anestésicos. La dosificación debe ser individualizada y titulada para conseguir el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente.

##### Uso pediátrico:

Se ha demostrado que sevoflurano es un agente efectivo y seguro para la inducción y mantenimiento anestésicos. La dosificación debe ser individualizada y titulada para el efecto deseado de acuerdo con la edad y cuadro clínico del paciente.

La utilización de sevoflurano fue asociada con convulsiones. Muchas de éstas, fueron producidas en niños y adultos jóvenes a partir de 2 meses de edad, la mayoría de los cuales no tenían factores de riesgo predisponentes.

El juicio clínico debe ejercerse cuando se utiliza sevoflurano en pacientes con riesgo de convul-siones (véase 9. REACCIONES ADVERSAS).

##### Embarazo:

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 1,0 CAM (Concentración alveolar mínima), en los que no se ha observado cualquier evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto causados por sevoflurano.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, sevoflurano no debe ser utilizado durante el embarazo, solo si es absolutamente necesario.

Se ha demostrado la seguridad de sevoflurano en estudio clínico, tanto para las madres como para los conceptos, si se utiliza para anestesia de parto cesárea; no se ha demostrado la seguridad para uso durante el trabajo de parto y parto natural.

Sevoflurano, así como otros agentes inhalatorios, posee efecto relajante en el útero con riesgo potencial para sangrado uterino. De debe ejercer el juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante la anestesia obstétrica.

##### Categoría de Riesgo: B

**Este medicamento no debe utilizarse en mujeres embarazadas sin orientación médica o del cirujano dentista.**

##### Lactancia:

Se desconoce si sevoflurano o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a la ausencia de experiencia documentada, se debe aconsejar a las mujeres lactantes que interrumpan la lactancia durante las 48 horas siguientes a la administración de sevoflurano y que desechen la leche producida durante este período.

##### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

Se deben advertir a los pacientes de que el desempeño en actividades que requieran atención constante, tales como conducir vehículos motorizados u operar maquinaria pesado, puede ser perjudicado por algún tiempo tras la anestesia general.

#### 6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Agentes beta-simpaticomiméticos como isoprenalina y agentes alfa y beta-simpaticomiméticos como la adrenalina y noradrenalina se deben usar con precaución durante la narcosis con sevoflu-rano, debido al riesgo potencial de arritmia ventricular.

Inhibidores no selectivos de monoamino oxidasa (MAO): riesgo de crisis durante la operación. Por lo general, se recomienda que el tratamiento sea suspenso 2 semanas anteriormente a la cirugía. Sevoflurano puede conducir a una marcada hipotensión en pacientes tratados con antagonistas del calcio, en particular derivados de la dihidropiridina. Se debe tener precaución si se utiliza antagonistas del calcio concomitantemente con anestésicos inhalatorios debido al riesgo de efecto inotrópico negativo de carácter aditivo.

El empleo concomitante de succinilcolina con agentes anestésicos inhalatorios ha sido asociado con raros aumentos de los niveles de potasio sérico que resultaron en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período post-operatorio.

##### A) Fármacos con importante potencial de interacción observado

**Benzodiazepinas y opiáceos:** al igual que ocurre cuando se administran con otros anestésicos inhaladores, se espera que los benzodiazepinas y opiáceos disminuyen la CAM del sevoflurano. La administración de sevoflurano es compatible con la de los benzodiazepinas y opiáceos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

**Bloqueantes neuromusculares:** Como ocurre con otros agentes anestésicos inhalatorios, sevoflurano afecta tanto la intensidad como la duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se administra para suplementar la anestesia hecha con alfentanilo/N2O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes de la dosis para estos relajantes musculares, cuando se administran con sevoflurano, son similares a los requeridos con isoflurano. No se ha evaluado el efecto de sevoflurano en la succinilcolina y la duración de la despolarización del bloqueo neuromuscular.

La reducción de la dosis de los bloqueantes neuromusculares durante la inducción anestésica puede producir un retraso en las condiciones óptimas para la intubación endotraqueal o una relajación muscular inadecuada, debido a que la potenciación de los bloqueantes neuromusculares se observa

a los pocos minutos después del inicio de la administración de sevoflurano.

De entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con vecuronio, pan-curonio y atracurio.

**En ausencia de orientaciones específicas:** (1) no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes para intubación endotraqueal; y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que haya que reducir la dosificación de los relajantes musculares no despolarizantes, de modo análogo al hecho durante la anestesia con N2O/opiáceos. La administración de las dosis suplementares de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

**Inductores de la CYP2E1:** productos medicinales y compuestos que aumentan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como la isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y conducir a incrementos significantes en las concentraciones de fluoruro en el plasma (véase 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética, Metabolismo eIÓN Fluoruro.

**Óxido nitroso:** al igual que ocurre con otros anestésicos halogenados volátiles, la CAM de sevoflurano disminuye cuando se administra en combinación con óxido nitrosos. La CAM equivalente se reduce el 50% en los adultos y el 25% en los pacientes pediátricos, aproximadamente.

#### B) Medicamentos sin potencial de interacción clínicamente importante o sin interacción observada

Sevoflurano se ha mostrado seguro y efectivo cuando se administra concomitantemente a una gran variedad de fármacos, generalmente encontrados en el ambiente quirúrgico, tales como: agentes del sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes musculares, anti-infecciosos (incluyendo aminoglucoídos), hormonas y sustitutos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares (incluyendo la epinefrina).

**Barbitúricos:** La administración de sevoflurano es compatible con la de los barbitúricos común-mente utilizados en las intervenciones quirúrgicas.

#### C) Interacciones medicamento-análisis de laboratorio

El uso de sevoflurano puede causar cambios en las pruebas de glucosa sanguínea y de recuento de leucócitos. Casos ocasionales de cambios transitorios en pruebas de función hepática fueron reportados con el uso de sevoflurano y agentes de referencia. Aumentos transitorios en los niveles de fluoruro inorgánico sérico pueden sobrevenir durante y después de la anestesia con sevoflurano. El pico de las concentraciones de fluoruro inorgánico, por lo general ocurre dentro de 2 horas del término de la anestesia con sevoflurano y vuelven al nivel preoperatorio en 48 horas. En ensayos clínicos, concentraciones elevadas de fluoruro no fueron asociados con la disfunción renal.

#### 7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Conservar el producto a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, protegido de la luz. El plazo de validez es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el embalaje. No contiene conservantes.

#### Número de lote y fechas de fabricación y validez: Véase el embalaje.

**No utilice el medicamento con la fecha de validez expirada. Mantenerlo en su envase original.**

Características del medicamento: líquido volátil, límpido e incoloro, con olor característico.

#### Antes de usar, tenga en cuenta el aspecto del medicamento.

#### Todo medicamento se debe mantener fuera del alcance de los niños.

### 8. POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO

#### Posología

• **Premedicación:** debe ser seleccionado de acuerdo con la necesidad individual del paciente y decisión médica del anestesiólogo.

• **Anestesia quirúrgica:** debe conocerse la concentración de sevoflurano liberada por el vaporiza-dor durante la anestesia. Ello puede ser controlado mediante el uso de vaporizadores calibrados específicamente para sevoflurano.

• **Inducción:** la dosis debe ser individualizada y titulada para conseguir el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Asimismo puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otro agente inductor intravenoso, siguiéndose la inhalación de sevoflurano. La inducción con sevoflurano debe ser realizada en oxígeno, o en una mezcla de oxígeno/óxido nitroso. Para inducción anestésica, las concentraciones inspiradas de hasta el 8% de sevoflurano normalmente producen anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos, tanto en adultos como en niños.

• **Mantenimiento:** los niveles de anestesia quirúrgicas se pueden mantener con concentraciones del 0,5 al 3% de sevoflurano, con o sin el uso concomitante de óxido nitroso (véase 6. INTERAC-CIONES MEDICAMENTOSAS).

Valores de la CAM para pacientes adultos y pediátricos, de acuerdo con la edad		
Edad del paciente (años)	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en 65% de N2O/35% O <sub>2</sub>
0 – 1 mës*	3,3 <span> </span> %	
1 – < 6 meses	3,0 <span> </span> %	
6 meses – < 3 años	2,8 <span> </span> %	2,0%**
3 – 12	2,5 <span> </span> %	
25	2,6 <span> </span> %	1,4%
40	2,1 <span> </span> %	1,1%
60	1,7 <span> </span> %	0,9%
80	1,4 <span> </span> %	0,7%
*Neonatos con edad gestacional completa. No se ha determinado la CAM en niños prematuros. ** En pacientes pediátricos de 1 a < 3 años, se ha utilizado una mezcla del 60% N2O / 40% O <sub>2</sub> .		

• **Despertar:** tras la anestesia con sevoflurano, el tiempo de despertar anestésico es generalmente más corto; por lo tanto, los pacientes pueden necesitar antes analgésico para el dolor post-operatorio.

• **Pacientes de edad avanzada:** la CAM (concentración alveolar mínima) disminuye con el aumento de la edad. La concentración media de sevoflurano para alcanzar la CAM en pacientes de 80 años y de aproximadamente el 50% de aquella requerida para un paciente de 20 años de edad.

#### 9. REACCIONES ADVERSAS

Como con todos los anestésicos inhaladores potentes, sevoflurano puede producir depresión cardiorespiratoria dosis dependiente. La mayoría de las reacciones adversas son ligeras o moderadas en la intensidad y transitorios en la duración.

Se han observado náuseas, vómitos y delirios en el período post-operatorio, consecuencias comunes de la cirugía y de la anestesia general, que pueden ser debidas a la anestesia por inhalación, u otro

agente administrado en el período intra o post-operatorio, o debidas a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

**Reacciones adversas producidas durante los estudios clínicos:** Las reacciones adversas más notificadas son las que se describen a continuación:

**En pacientes adultos:** hipotensión, náuseas y vómitos;

**En pacientes de edad avanzada:** bradicardia, hipotensión y náuseas;

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

Todas las reacciones consideradas como posiblemente relacionadas a la administración de sevoflurano se describen a continuación.

Se han adoptado las siguientes definiciones de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 y <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 y <1/100); raros (≥1/10000 y <1/1000); muy raros (<1/10000), incluyendo reportes aislados. El tipo, la gravedad y frecuencia de las reacciones adver-sas en pacientes a los que se les administró sevoflurano son comparables con aquellas observadas en pacientes que usaron los fármacos de referencia.

**Efectos adversos muy frecuentes (≥ 1/10):** agitación, bradicardia, hipotensión, tos, náuseas y vómitos.

**Efectos adversos frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10):** somnolencia, mareos, cefalea, taquicardia, hipertensión, cambios respiratorios, laringoespasmos, hipersecreción salival, escalofríos y pirexia, glucosa en sangre anormal, prueba anormal de función hepática\*, conteo de leucocitos anormal, incremento en los niveles de fluoruro\*\* e hipotermia.

**Efectos adversos poco frecuentes (≥1/1000 y <1/100):** auriculoventricular completo.

\*Casos ocasionales de cambios transitorios en pruebas de función hepática han sido reportado con el uso de sevoflurano y agentes de referencia.

\*\*Aumentos transitorios en los niveles de fluoruro inorgánico sérico pueden sobrevenir durante y después de la anestesia con sevoflurano. El pico de las concentraciones de fluoruro inorgánico, por lo general ocurre dentro de 2 horas del término de la anestesia con sevoflurano y vuelven al nivel preoperatorio en 48 horas. En ensayos clínicos, las concentraciones elevadas de fluoruro no se asociaron con la disfunción renal.

**Frecuencia no conocida:** prolongación del intervalo QT asociado con torsade.

#### Efectos adversos de la experiencia post-comercialización:

Las reacciones adversas se han notificado de forma espontánea durante el período de comercialización de sevoflurano. Estas reacciones adversas han sido reportadas por una población con un grado de exposición desconocido. Por lo tanto, no se puede estimar la real incidencia de las reacciones adversas o establecer una relación de exposición al sevoflurano.

Efectos adversos post-comercialización de Sevoflurano	
Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica * <p>Reacción anafilatoide</p> <p>Hipersensibilidad</p>
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión <p>Distonia</p>
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo <p>Disnea*</p> <p>Respiración con dificultad*</p>
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis <p>Fallo hepático</p> <p>Necrosis hepática</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash* <p>Urticaria</p> <p>Picazón</p> <p>Dermatitis de contacto*</p> <p>Hinchazón de la cara*</p>
Trastornos generales	Hipertermia maligna <p>Molestias en el tórax*</p>

\* Puede estar asociado con las reacciones de hipersensibilidad, particularmente en asociación con la exposición ocupacional de largo período a los agentes anestésicos inhaladores.

\*\* Hubo reportes muy raros en la post-comercialización de casos de parada cardíaca en el ajuste del uso de sevoflurano.

**En casos de reacciones adversas notifique al Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria - NOTIVISA, disponibles en [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), o a la Vigilancia Sanitaria Estatal o Municipal.**

#### 10. SOBREDOSIS

En caso de sobredosificación, o lo que puede parecer estar relacionada con una sobredosificación, se debe proceder de la siguiente forma: interrumpir la administración del fármaco, establecer una vía aérea, iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno y mantener la función cardiovascular en niveles adecuados.

**En caso de intoxicación llame al 0800 722 6001, si usted necesita más orientaciones.**

#### VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA SOLO PUEDE SER VENDIDO CON LA RETENCIÓN DE LA RECETA USO RESTRINGIDO A LOS HOSPITALES Y CLÍNICAS

Nº lote, fecha de fabricación y validez: véase rótulo/cartucho.

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

**SAC (Servicio de Atención al Cliente): 0800-7011918**

**Debe ser utilizado únicamente por el anestesiólogo calificado.**



Cód. 22.2336 VIII / 16

**CRISTÁLIA** - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

**CRISTÁLIA**