Sev®

(sevoflurano)

Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda.
Solução para inalação 1 mL/mL

Sev®

sevoflurano

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução para inalação em frasco âmbar contendo 100 mL ou 250 mL de sevoflurano 1 mL/mL.

USO INALATÓRIO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução contém:
sevoflurano..... 1 mL
propilenoglicol .....0,026% p/p

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado à indução e manutenção de anestesia geral em pacientes pediátricos ou adultos, em procedimentos cirúrgicos hospitalares ou ambulatoriais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Numerosos estudos clínicos foram conduzidos com sevoflurano usado como anestésico para pacientes adultos e pediátricos. Os resultados demonstraram que o sevoflurano proporciona uma indução rápida e suave, bem como uma recuperação rápida da anestesia.
Quando comparado com os anestésicos padrões, o sevoflurano foi associado a tempos mais rápidos para indução e também para eventos do despertar anestésico, como resposta a ordens e orientação.

Estudos de eficácia

- Manutenção da anestesia em procedimentos de média duração:
Neste estudo clínico, a eficácia de sevoflurano foi comprovada durante a manutenção da anestesia em pacientes adultos ASA classes I, II, e III.1
Este estudo de fase III, aberto, randomizado, multicêntrico, foi realizado em 12 unidades cirúrgicas. A população estudada incluiu 555 pacientes adultos, submetidos a procedimentos cirúrgicos de duração intermediária (pelo menos 1 hora), divididos em dois grupos. No grupo 1 (n = 272), os pacientes foram submetidos a manutenção da anestesia com sevoflurano e no grupo 2 (n = 283), de controle, o anestésico isoflurano foi usado para manutenção do procedimento anestésico.
Despertar, resposta aos comandos, orientação e a primeira solicitação de analgesia pós-operatória foram todos mais rápidos após descontinuação do anestésico no grupo que utilizou sevoflurano. (Tabela 1)

Tabela 1

	Sevoflurano	Isoflurano	P
Despertar (minutos)	11.0 ± 0.6	16.4 ± 0.6	< 0.001
Resposta aos comandos (minutos)	12.8 ± 0.7	18.4 ± 0.7	< 0.001
Orientação (minutos)	17.2 ± 0.9	24.7 ± 0.9	< 0.001
Primeira solicitação de analgésicos (minutos)	46.1 ± 3.0	55.4 ± 3.2	< 0.05
Elegibilidade para alta da unidade pós-anestésica (minutos)	139.2 ± 15.6	165.9 ± 16.3	_

Concluiu-se pelo estudo que a eficácia dos agentes anestésicos avaliados foi comparável, sendo que sevoflurano

associou-se a uma recuperação anestésica mais rápida.

- Manutenção da anestesia em procedimentos ambulatoriais:

Neste segundo estudo, comparou-se a eficácia de sevoflurano versus isoflurano em procedimentos cirúrgicos ambulatoriais.[2]

Este foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, onde 500 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ambulatoriais receberam os agentes anestésicos sevoflurano (grupo 1, n = 247) ou isoflurano (grupo 2, n = 253). Foram comparados os seguintes parâmetros entre os grupos: tempo médio de despertar, resposta a comandos e orientação temporo-espacial.
Para todos os parâmetros avaliados, sevoflurano demonstrou respostas significativamente mais rápidas comparando-se ao isoflurano. (Tabela 2)

Tabela 2

	Sevoflurano	Isoflurano
Despertar (minutos)	8.2	9.3
Resposta aos comandos (minutos)	8.5	9.8
Orientação (minutos)	10.6	13.0

Na avaliação dos resultados de eletreoencefalografia, demonstrou-se que o grupo sevoflurano apresentou uma redução mais rápida das ondas delta e rápido aumento da atividade alfa em relação ao grupo isoflurano, indicando um despertar mais rápido no grupo do sevoflurano.

- Indução e manutenção da anestesia geral:
Neste estudo, foram comparados procedimentos de anestesia geral realizados com sevoflurano versus propofol, tanto para indução quanto para manutenção da anestesia.[3]

Pacientes (n=50) com ASA classes I e II e com idades variando de 17 a 70 anos foram incluídos neste estudo randomizado, controlado, que comparou a facilidade de indução e o tempo necessário para o despertar da anestesia. Concluiu-se que os parâmetros avaliados foram semelhantes em ambos os grupos estudados. (Tabela 3)

Tabela 3

	Sevoflurano	Propofol	P
Abertura dos olhos (minutos)	9.0 ± 4.4	8.0 ± 5.0	NS
Resposta aos comandos (minutos)	11.2 ± 5.0	9.8 ± 6.9	NS
Extubação (minutos)	9.1 ± 4.5	8.6 ± 5.1	NS

O sevoflurano permitiu uma rápida indução inalatória e despertar da anestesia geral.

- Indução e manutenção de anestesia geral na população pediátrica:

Neste estudo, foram comparados os dados de eficácia no despertar e recuperação anestésica com o uso de diferentes anestésicos inalatórios: sevoflurano, desflurano e halotano.[4]

Foram incluídas 80 crianças submetidas à adenoidectomia e miringotomia bilateral com inserção de tubos de ventilação, randomizadas para um dos 4 grupos: Grupo 1 (n = 20) – indução e manutenção com sevoflurano; Grupo 2 (n = 20) – indução com halotano e manutenção com sevoflurano; Grupo 3 (n = 20) – indução e manutenção com halotano; e Grupo 4 (n = 20) – indução com halotano e manutenção com desflurano. Um observador independente, cego para o esquema anestésico avaliou cada paciente nas fases de emergência e recuperação.
Os resultados dos parâmetros avaliados estão na Tabela 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

O despertar e a recuperação da anestesia foram significativamente mais rápidos com o uso do desflurano (grupo 4) comparado com os outros grupos, porém houve maior incidência de agitação e excitação neste grupo (55%) em relação aos grupos que receberam sevoflurano (10%) e halotano (25%), e não houve diferenças entre os grupos para o critério de alta hospitalar.

- Outros estudos:
Anestesia em adultos
Indução: em estudos com adultos nos quais foi realizada indução por máscara, foi demonstrado que sevoflurano promove indução anestésica rápida e suave.
Manutenção: em 28 estudos que envolveram 3591 pacientes adultos (2022 com sevoflurano, 1196 com isoflurano, 111 com enflurano, 262 com propofol), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para manutenção anestésica. Do mesmo modo, evidenciou-se que sevoflurano é um agente anestésico apropriado para uso em neurocirurgia, cirurgia tipo cesariana, para pacientes submetidos à revascularização cardíaca e para os pacientes não cardiopatas com risco de isquemia miocárdica.

Anestesia pediátrica
Em 5 estudos que envolveram 1498 pacientes (837 com sevoflurano, 661 com halotano), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para indução e manutenção anestésicas.
Indução: a indução anestésica por máscara teve um tempo de indução mais curto e incidência de tosse menor do que halotano, de modo estatisticamente significativo.
Segurança
Estudos clínicos foram conduzidos em uma grande variedade de pacientes (adultos, crianças, idosos, nefropatas, hepatopatas, obesos, pacientes submetidos à revascularização cardíaca, pacientes tratados com aminoglicosídeos ou indutores metabólicos, pacientes expostos a repetidas cirurgias, pacientes submetidos a cirurgias com mais de 6 horas de duração). Os resultados dos parâmetros laboratoriais (por exemplo, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, creatinina sérica e ureia), bem como a incidência de eventos adversos relatados pelos investigadores em relação às funções renais e hepáticas, demonstraram que sevoflurano não teve efeito clínico significativo sobre as funções renais e hepáticas, nem exacerbou disfunções hepáticas ou renais previamente existentes nas populações avaliadas (ver 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hepáticas e 9. REAÇÕES ADVERSAS).
Não houve diferença estatisticamente significante entre sevoflurano e as drogas de referência (isoflurano, halotano, enflurano e propofol) na proporção de pacientes que tiveram alterações nos parâmetros bioquímicos. O impacto na função renal foi comparável entre o sevoflurano e as drogas de referência, entre tipos de circuitos de anestesia, entre taxas de fluxo, e entre pacientes com ou sem as concentrações de fluoreto inorgânico maiores ou iguais a 50 µM.
A incidência de disfunção renal foi menor do que 1% tanto para sevoflurano (0,17%) quanto para drogas de referência (isoflurano, halotano, enflurano, propofol) (0,22%). Em todos os casos existiu uma causa alternativa ou explicação razoável para o aparecimento da disfunção renal.

Uso pediátrico
Estudos em crianças demonstraram déficit cognitivo após exposição repetida ou prolongada a agentes anestésicos na primeira infância. Estes estudos têm limitações substanciais, e não está claro se os efeitos observados são devidos à administração de medicamentos anestésicos/sedativos ou outros fatores tais como cirurgia ou doenças subjacentes. Por outro lado, publicações mais recentes desses estudos não confirmaram esses achados.
Estudos em animais com alguns anestésicos/medicamentos sedativos foram publicados reportando os efeitos adversos no desenvolvimento cerebral na primeira infância (ver subitem “Dados de Segurança Pré-Clínica” no item 3. Caracterísitcas farmacológicas).

Disfunção hepática
Durante a fase de desenvolvimento clínico, o sevoflurano foi efetivo e bem tolerado como agente anestésico primário para manutenção anestésica em pacientes com insuficiência hepática classe Child-Pugh A e B, e não exacerbou doença hepática pré-existente.
Para reações adversas hepáticas verificadas na fase pós-comercialização, ver subitem “Hepáticas” no item “5. Advertências e precauções” e o item “9. Reações adversas”.

Disfunção renal
Em indivíduos portadores de nefropatia, com creatinina sérica basal maior ou igual a 1,5 mg/dL (130 micromole/L), o sevoflurano demonstrou não causar piora da função renal. Baseado na incidência e magnitude das alterações na concentração sérica de creatinina, sevoflurano não piora a função renal.

Referências Bibliográficas:
Seguem abaixo algumas referências bibliográficas citadas de estudos clínicos disponíveis para este medicamento:

[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 e 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. Anaesthesist. 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

Descrição

Sev® (sevoflurano) é um agente anestésico líquido fluorado, não inflamável, para uso em anestesia geral inalatória, por meio de vaporização. É um derivado do éter metil isopropílico. Sev® (sevoflurano) é quimicamente identificado como éter fluorometil 1- (trifluorometil) 2,2,2-trifluoro etílico, possui um peso molecular de 200,05 e apresenta as seguintes propriedades físico-químicas:

Ponto de ebulição a 760 mmHg ..... 58,6°C
Gravidade específica a 20ºC ..... 1,520 – 1,525
Pressão de vapor (calculada), em mmHg**
a 20°C 157
a 25°C 197
a 36°C 317

**Equação para cálculo da pressão de vapor (mmHg): $Log_{10} P_{vap} = A + B / T$
Onde: A = 8,086; B = -1726,68; T = °C + 273,16° K (Kelvin)

Coeficientes de partição a 37°C:
Água: gás 0,36
Cérebro: gás..... 1,15
Óleo de oliva: gás..... 47,2 - 53,9
Sangue: gás..... 0,63 - 0,69

Coeficientes médios de partição componente/gás a 25°C, para polímeros geralmente usados em equipamentos médicos:
Borracha condutiva:.....14,0
Borracha butil:.....7,7
Cloreto Polivinílico:.....17,4
Polietileno:.....1,3

Degradação do sevoflurano

O sevoflurano é estável quando armazenado sob condições normais de luminosidade ambiente. Não ocorre degradação identificável na presença de ácidos fortes ou calor. O sevoflurano não possui efeito corrosivo sobre aço inoxidável, bronze, alumínio, bronze níquel- chapeado, bronze cromo-chapeado ou à liga de cobre e berílio.
Os anestésicos inalatórios podem sofrer degradação sob exposição a absorvente de CO_2, dentro da máquina de anestesia. Quando usado como orientado com absorventes frescos, a degradação do sevoflurano é mínima e os degradantes indetectáveis ou não tóxicos. A degradação do sevoflurano e a formação do produto subsequente é realçada por aumento da temperatura do absorvente, absorvente de CO_2 dessecado (especialmente que contém hidróxido de potássio), concentração aumentada de sevoflurano e baixo fluxo de gás fresco.
O sevoflurano pode sofrer degradação alcalina por duas vias. A primeira resulta da perda do fluoreto de hidrogênio com a formação do fluorometil pentafluoroisopropenil éter (PIFE, também conhecido como Composto A). A segunda via para a degradação do sevoflurano ocorre somente na presença de absorventes dessecados de CO_2 e conduz à dissociação

do sevoflurano em hexafluoroisopropanol (HFIP) e formaldeído.
O HFIP é inativo, não é genotóxico, é rapidamente glucuronidado e depurado, e tem toxicidade comparável ao sevoflurano. Oformaldeído está presente durante o processo metabólico normal. Uma vez exposto a um absorvente de CO_2 altamente dessecado, o formaldeído pode ainda ser degradado em metanol e formato. Na presença de altas temperaturas, o metabólito formato pode contribuir para a formação do monóxido de carbono.

O metanol pode reagir com o Composto A, formando o Composto B por metóxi-adição. O Composto B pode sofrer posteriormente eliminação HF, formando os compostos C, D, e E.
Com absorventes altamente dessecados, especialmente aqueles que contêm hidróxido de potássio, pode ocorrer a formação de formaldeído, metanol, monóxido de carbono, Composto A e talvez de alguns de seus produtos de degradação, os Compostos B, C, e D.

Degradação por Ácidos de Lewis
Pelo menos 300 ppm de água são adicionados como inibidor de ácido de Lewis. Nenhum outro aditivo ou estabilizante químico é utilizado.

Farmacodinâmica
Estudos com sevoflurano no homem e em diversas espécies animais demonstraram que este agente não é irritativo e tem rápido início de ação. A administração tem sido associada à indução anestésica com perda de consciência rápida e suave, bem como à rápida recuperação após descontinuação da anestesia.

A indução é acompanhada por um mínimo de excitação ou sinais de irritação no trato respiratório superior; não há evidências de secreções excessivas na árvore traqueobrônquica, bem como ausência de estimulação do SNC.
Em estudos com pacientes pediátricos que receberam indução anestésica por máscara, a incidência de tosse foi mais baixa com sevoflurano do que com halotano, de modo estatisticamente significativo.
Assim como outros anestésicos inalatórios potentes, sevoflurano deprime a função respiratória e a pressão arterial de forma dose- dependente.
Estudos em humanos e animais (cães) demonstraram que o limiar arritmogênico para sevoflurano, induzido por epinefrina, foi comparável ao do isoflurano e maior do que halotano. Estudos em cães demonstraram que sevoflurano não reduz a perfusão colateral do miocárdio. Em estudos clínicos, a incidência de isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, em pacientes com risco de isquemia miocárdica, foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano.
Estudos em animais evidenciam que a circulação sanguínea regional (por exemplo, circulação hepática, cerebral ou renal) mantém-se adequada com sevoflurano. Em estudos com animais (cães e coelhos) e estudos clínicos, as mudanças na hemodinâmica cerebral (pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral/velocidade do fluxo sanguíneo, taxa de metabolização cerebral do oxigênio e pressão de perfusão cerebral) foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano.
Sevoflurano tem efeito mínimo na pressão intracraniana e preserva a responsividade ao CO_2.
Mesmo em exposição anestésica prolongada, até aproximadamente 9 horas, sevoflurano não afeta a capacidade de concentração renal.

Concentração Alveolar Mínima: a concentração alveolar mínima (CAM) é a concentração alveolar na qual 50% dos indivíduos não manifestam resposta motora a um estímulo de incisão/doloroso. De acordo com diferentes grupos etários, há diferentes equivalentes de CAM para sevoflurano.
A CAM de sevoflurano em oxigênio foi determinada em 2,05%, para um indivíduo adulto de 40 anos. Como observado com outros agentes anestésicos halogenados, os valores da CAM diminuem com a idade e na presença de óxido nitroso.

Farmacocinética

Solubilidade: a baixa solubilidade do sevoflurano no sangue poderia sugerir que as concentrações alveolares devessem aumentar rapidamente durante a indução, diminuindo também de forma rápida quando da descontinuação do agente inalado. Isto foi confirmado através de um estudo clínico, no qual as concentrações da inspiração e do final da expiração (F_I e F_A) foram medidas. A taxa de aumento nas concentrações alveolares durante a indução (F_A/F_I) foi 0,85 em 30 minutos e a taxa de diminuição seguindo a descontinuação da inalação (F_A/F_{AO}) foi de 0,15 em 5 minutos.

Distribuição: os efeitos do sevoflurano no deslocamento de drogas ligadas às proteínas séricas e aos tecidos não foram investigados. Outros anestésicos voláteis fluorados têm demonstrado, *in vitro*, deslocar drogas ligadas às proteínas séricas e teciduais. O significado clínico deste fato é desconhecido. Sobre este aspecto, estudos clínicos têm demonstrado que não há efeitos indesejáveis quando sevoflurano é administrado a pacientes que fazem uso de outros fármacos que tenham forte ligação proteica e com pequeno volume de distribuição (por exemplo, fenitoína).

Metabolismo: a eliminação pulmonar rápida do sevoflurano minimiza o montante do anestésico disponível para

metabolização. Em humanos, menos de 5% do sevoflurano absorvido é metabolizado via citocromo P4502E1 em hexafluorisopropanol (HFIP), com liberação de fluoretos inorgânicos e dióxido de carbono (ou um fragmento de carbono). Uma vez formado o HFIP, este é rapidamente conjugado com ácido glucurônico e eliminado como metabólito urinário. Não foram identificadas outras vias metabólicas para o sevoflurano.
Sevoflurano é o único anestésico fluorado volátil que não é metabolizado em ácido trifluoroacético.

Íon fluoreto: as concentrações do íon fluoreto são influenciadas pela duração da anestesia, pela concentração do sevoflurano administrado, e pela composição da mistura de gases anestésicos. A desfluoração de sevoflurano não é induzível por barbitúricos. Dos pacientes avaliados, em um programa clínico, aproximadamente 7% tiveram concentrações de fluoretos inorgânicos maiores do que 50 micromoles; nenhum efeito clínico significativo na função renal foi observado nestes indivíduos (ver subitem "Indutores da CYP2E1" no item "6. Interações medicamentosas").

Dados de Segurança Pré-Clínica
Estudos de toxicidade foram conduzidos em várias espécies animais, sendo que a indução da anestesia foi rápida e suave, sem resistência,sinais de respiração ofegante ("gasping") ou outras reações indesejáveis. Mortes por exposição a concentrações letais foram devidas a parada respiratória. Nos animais estudados, a exposição não foi associada a nenhuma toxicidade orgânica específica, nem de desenvolvimento.
Uma amostra de 344 ratos Fischer foi anestesiada dentro de 2 a 3 minutos após exposição a 1,4% de sevoflurano por até 10 horas. Nenhum prejuízo funcional ou morfológico decorreu da administração de sevoflurano.
Em um estudo sobre reprodução, o sevoflurano não causou efeitos significativos na capacidade reprodutiva demachos ou fêmeas expostos a concentrações de até 1,0 CAM (2,2%). Estudos posteriores indicam que o sevoflurano não é um elemento tóxico seletivo para a fase de desenvolvimento.

Estudos publicados em animais gestantes e jovens sugerem que o uso de medicamentos anestésicos e sedativos bloqueadores dos receptores NMDA e/ou que potencializam a atividade GABA durante o período de rápido crescimento cerebral ou sinaptogênese podem resultar em perda de células neuronais e oligodendrocitas no cérebro em desenvolvimento e em alterações morfológicas da sinapse e neurogênese quando usados por mais de 3 horas. Esses estudos incluíram agentes anestésicos de diversas classes de drogas. A significância clinica desses achados não clínicos ainda não foi determinada.

Composto A: um estudo de toxicidade aguda em ratos Wistar indicou que a LC_{50} (concentração letal 50%) do Composto A foi de 1.050 - 1.090 ppm em animais expostos por 1 hora e 400 - 420 ppm em animais expostos por 3 horas (as concentrações letais médias foram aproximadamente 1070 e 330 para 490 ppm, respectivamente).
Os ratos foram expostos a 30, 60 ou 120 ppm do Composto A em um estudo de toxicidade crônica por 8 semanas, envolvendo 24 exposições, com duração de exposição de 3 horas cada. Nenhuma evidência de toxicidade aparentefoi observada com esses animais, além de perda de peso corporal, em fêmeas, no último dia do estudo.
Em outro estudo, o Composto A foi administrado a ratos Sprague-Dawley por exposição inalatória nasal, em um sistema aberto (25, 50, 100 ou 200 ppm) [0,0025 a 0,02%]; o grupo controle foi exposto ao ar ambiente. O limiar no qual alterações reversíveis nos parâmetros clínicos e urinários indicaram alterações renais (aumentos de ureia, glicose, creatinina, proporção creatinina/proteína, proporção creatinina/N-acetil-glicosamidas e dose-dependentes) foi de 114 ppm de Composto A. As lesões histológicas foram todas reversíveis.
São esperados níveis mais elevados de Composto A (degradado do sevoflurano), ou de 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoroetileno (BCDFE) (degradado/metabólito do halotano), em pequenos roedores do que em humanos, pois a captação inalatória é substancialmente maior em ratos do que em humanos. Além disso, a atividade de uma enzima importante (beta-liase), envolvida na nefrotoxicidade haloalcalina, é dez vezes maior em ratos do que em humanos.
Há relatos de aumento das concentrações do Composto A com aumento da temperatura do absorvente de CO_2, com o aumento da concentração de sevoflurano e com a diminuição das taxas de fluxo de gás corrente. Tem sido relatado que a concentração do Composto A aumenta significativamente com a desidratação prolongada da cal baritada. Sob situação clínica, as mais altas concentrações de Composto A no circuito anestésico, com cal sodada como absorvente de CO_2, foram de 15 ppm para pacientes pediátricos e de 32 ppm para adultos.
Entretanto, concentrações de 61 ppm foram encontradas em pacientes sob sistemas com cal baritada como absorvente de CO_2. O nível de Composto A no qual ocorre toxicidade para humanos não é conhecido. Embora a exposição a sevoflurano em sistemas de baixo fluxo seja limitada, não há evidência de disfunção renal atribuída ao Composto A.

Composto B: em situações clínicas, a concentração de Composto B detectada no circuito anestésico não excedeu 1,5 ppm. Exposição inalatória ao Composto B, sob concentração até 2.400 ppm (0,24%), por três horas, resultou em ausência de eventos adversos nos parâmetros renais ou na histologia tecidual em ratos Wistar.

Carcinogênese: estudos sobre carcinogenicidade não foram realizados. Nenhum efeito mutagênico foi observado,

conforme estudo realizado pelo teste de Ames. Não houve indução de aberrações cromossômicas em culturas de células de mamíferos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sev® (sevoflurano) não deve ser utilizado em pacientes com suscetibilidade genética conhecida ou suspeita de hipertermia maligna.

Sev® (sevoflurano) não deve ser utilizado em pacientes com sensibilidade conhecida ou suspeita ao sevoflurano ou a outro agente anestésico inalatório halogenado (por exemplo, histórico de hepatotoxicidade, incluindo geralmente aumento das enzimas hepáticas, febre, leucocitose e/ou eosinofilia temporária relacionada à anestesia com um desses agentes).

Categoria de Risco: B

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sev® (sevoflurano) pode causar depressão respiratória, que pode ser agravada por pré-medicação narcótica ou outros agentes que causam depressão respiratória. A respiração deve ser supervisionada e, se necessário, assistida.
Sev® (sevoflurano) somente deve ser administrado por médicos treinados na administração de anestesia geral. Recursos para a manutenção da patência das vias aéreas, ventilação mecânica, administração de oxigênio e ressuscitação circulatória devem estar disponíveis para uso imediato.
Deve-se conhecer com exatidão a concentração de sevoflurano que está sendo liberada pelo vaporizador. Como anestésicos voláteis diferem em suas propriedades físicas, apenas vaporizadores especificamente calibrados para sevoflurano devem ser utilizados. A administração de anestésicos gerais deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Hipotensão e depressão respiratória aumentam na medida em que a anestesia é aprofundada.
Foram relatados casos isolados de prolongamento do intervalo QT, muito raramente associados à torsade de pointes (em casos excepcionais, fatal). Deve-se exercer cautela quando sevoflurano for administrado em pacientes suscetíveis.
Também foram relatados casos isolados de arritmia ventricular em pacientes pediátricos com Doença de Pompe.
Anestésicos gerais, incluindo o sevoflurano, devem ser administrados com cautela em pacientes com desordem mitocondrial.

Gerais
Durante a manutenção anestésica, o aumento da concentração de sevoflurano produz diminuição dose-dependente na pressão sanguínea. A diminuição excessiva da pressão sanguínea pode estar relacionada ao aprofundamento da anestesia e, nestes casos, pode ser corrigida pela diminuição da concentração de sevoflurano inspirado.
Como com todos os anestésicos, a manutenção da estabilidade hemodinâmica é importante para evitar isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.
A recuperação da anestesia geral deve ser avaliada com cuidado, antes que os pacientes estejam dispensados da unidade de cuidado pós- anestésica.
Embora a recuperação da consciência geralmente ocorra dentro de minutos após a cessação da administração de sevoflurano, o impacto sobre a função intelectual por 2 ou 3 dias após a anestesia não foi estudado. Como com outros anestésicos, pequenas alterações no humor podem persistir por diversos dias após a administração do anestésico (ver subitem “Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas” no item “5. Advertências e precauções”).

Hepáticas
Casos muito raros de disfunção hepática leve, moderada e severa no pós-operatório ou hepatite com ou sem icterícia têm sido relatados a partir de experiências pós-comercialização. Deve-se realizar uma avaliação clínica quando sevoflurano for administrado em pacientes com uma condição hepática subjacente ou sob tratamento com fármacos conhecidos por causar disfunção hepática (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).
Há relatos de que a exposição prévia a anestésicos com hidrocarbonetos halogenados pode aumentar o potencial de lesão hepática, especialmente se esta ocorrer em um intervalo inferior a 3 meses.

Hipertermia maligna
Assim como outros agentes inalatórios, a anestesia com sevoflurano pode causar um estado hipermetabólico da musculatura esquelética em indivíduos suscetíveis, levando a uma elevada demanda de oxigênio e consequente síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Esta síndrome é caracterizada por hipercapnia e pode incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmias e/ou instabilidade da pressão sanguínea.
Alguns destes sinais inespecíficos podem aparecer durante uma anestesia leve, hipóxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

Em estudos clínicos, um caso de hipertermia maligna foi relatado. Adicionalmente, houve relatos pós-comercialização de hipertermia maligna. Alguns desses relatos foram fatais.

O tratamento consiste na descontinuação dos agentes causadores (como sevoflurano), administração de dantroleno sódico intravenoso (consulte as informações de prescrição do dantroleno sódico intravenoso para informações adicionais sobre o manejo dos pacientes) e aplicação de medidas de suporte. Tal terapia inclui esforço vigoroso para restaurar a temperatura corpórea a valores normais, suportes respiratório e circulatório como indicado e manejo dos distúrbios ácido-básicos, de fluidos e eletrólitos. Insuficiência renal pode surgir tardiamente e, dentro do possível, o fluxo urinário deve ser monitorado e mantido.

Hipercalemia perioperatória

O uso de agentes anestésicos inalatórios foi associado a raros aumentos nos níveis de potássio sérico que resultaram em arritmias cardíacas e morte de pacientes pediátricos durante o período pós-operatório. Pacientes com doenças neuromusculares latentes ou manifestas, particularmente com distrofia muscular de Duchenne, parecem ser mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina foi associado à maioria destes casos, mas não a todos. Estes pacientes também mostraram elevações significativas dos níveis de creatinoquinase e, em alguns casos, alterações na urina consistentes com mioglobinúria. Apesar da similaridade deste quadro à hipertermia maligna, nenhum destes pacientes exibiu sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. Intervenção precoce e agressiva para o tratamento da hipercalemia e arritmias resistentes é recomendável, assim como subsequente avaliação de doenças neuromusculares latentes.

Substituição dos absorventes de CO_2 dessecados

Casos raros de calor extremo, fumaça e/ou fogo espontâneo no aparelho de anestesia foram relatados durante o uso de sevoflurano em conjunto com o uso de absorventes de CO_2 dessecados, especificamente aqueles que contêm hidróxido de potássio. Um aumento tardio incomum ou um declínio inesperado da concentração estabelecida no vaporizador pode estar associado ao aquecimento excessivo dos absorventes de CO_2.

Uma reação exotérmica, degradação exacerbada de sevoflurano e produção de produtos da degradação podem ocorrer quando os absorventes de CO_2 estão dessecados, como ocorre após período prolongado de alto fluxo de gás seco através do reservatório dos absorventes de CO_2. Os produtos de degradação de sevoflurano (metanol, formaldeído, monóxido de carbono, e Compostos A, B, C e D) foram observados no circuito respiratório de uma máquina experimental de anestesia, usando absorventes de CO_2 dessecados e concentrações máximas de sevoflurano (8%) por um período de tempo longo ($\geq$ 2 horas). As concentrações de formaldeído observadas no circuito respiratório de anestesia (utilizando absorventes contendo hidróxido de sódio) foram consistentes com os níveis que sabidamente causam irritação respiratória suave. A relevância clínica da presença dos produtos de degradação observados neste modelo experimental sob condições extremas é desconhecida.

Quando um médico suspeita que os absorventes de CO_2 possam estar dessecados, eles devem ser substituídos antes da administração do sevoflurano. O indicador de cor desses absorventes não muda necessariamente como resultado do dessecamento. Consequentemente, a falta da mudança significativa de cor não deve ser entendida como um estado de hidratação adequado. Os absorventes de CO_2 devem ser substituídos rotineiramente, independentemente da coloração do indicador.

Disfunção renal

Devido ao baixo número de casos estudados de pacientes com insuficiência renal (creatinina sérica basal maior do que 1,5 mg/dL), a segurança do uso de sevoflurano neste grupo de pacientes ainda não pode ser completamente estabelecida. Portanto, o sevoflurano deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Anestesia neurocirúrgica

Em pacientes com risco de aumento da pressão intracraniana, o sevoflurano deve ser administrado cautelosamente, em conjunto com manobras para reduzir a pressão intracraniana, como a hiperventilação.

Convulsões

Raros casos de convulsão foram relatados associados com o uso de sevoflurano (ver subitem “Uso pediátrico” no item “5. Advertências e precauções” e item “9. Reações adversas”).

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos:

Ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo e seguro para indução e manutenção anestésicas. A dosagem

deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado de acordo com a idade e quadro clínico do paciente.

Uso pediátrico:
Ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo e seguro para indução e manutenção anestésicas. A dosagem deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado de acordo com a idade e quadro clínico do paciente.
A utilização de sevoflurano foi associada com convulsões. Muitas dessas ocorreram em crianças e adultos jovens a partir de 2 meses de idade, a maioria dos quais não possuíam fatores de risco predisponentes.
Julgamento clínico deve ser exercido quando se utilizar sevoflurano em pacientes sob risco de convulsões (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Gravidez:

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses de até 1,0 CAM (concentração alveolar mínima) e não revelaram qualquer evidência de dano à fertilidade ou prejuízo ao feto causados pelo sevoflurano.
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, portanto, sevoflurano deve ser usado durante a gravidez apenas se absolutamente necessário.
Estudos em animais com alguns anestésicos/ medicamentos sedativos foram publicados reportando os efeitos adversos no desenvolvimento cerebral na primeira infância.
A segurança do sevoflurano foi demonstrada em estudo clínico, tanto para as mães quanto para os conceptos, quando utilizado para anestesia de parto tipo cesárea; a segurança para uso durante o trabalho de parto e parto normal não foi demonstrada.
Sevoflurano, assim como outros agentes inalatórios, possui efeito relaxante no útero com risco potencial para sangramento uterino. Julgamento clínico deve ser exercido quando sevoflurano for utilizado durante anestesia obstétrica.

Categoria de Risco: B
Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:
Não se sabe se o sevoflurano ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido à falta de experiência documentada, mulheres lactantes devem ser orientadas a não amamentarem por 48 horas após a administração de sevoflurano e descartar o leite produzido neste período.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:
Os pacientes devem ser advertidos de que o desempenho em atividades que requeiram atenção constante, tais como conduzir veículos motorizados ou operar maquinário pesado, pode ser prejudicado por algum tempo após a anestesia geral.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes beta-simpatomiméticos como isoprenalina e agentes alfa e beta-simpatomiméticos como adrenalina e noradrenalina devem ser usados com precaução durante a narcose com sevoflurano, devido ao risco potencial de arritmia ventricular.
Inibidores não seletivos de monoaminoxidase (MAO): risco de crises durante operação. Geralmente, é recomendado que o tratamento seja suspenso 2 semanas anteriormente à cirurgia.
O sevoflurano pode levar a uma marcada hipotensão em pacientes tratados com antagonistas de cálcio, em particular derivados da di- hidropiridina. Precaução deve ser exercida quando antagonistas de cálcio são utilizados concomitantemente com anestésicos inalatórios devido ao risco de efeito inotrópico negativo aditivo.
O uso concomitante de succinilcolina com agentes anestésicos inalantes tem sido associado com raros aumentos dos níveis do potássio sérico que resultaram em arritmias cardíacas e morte em pacientes pediátricos durante o período pós-operatório.

A) Medicamentos com importante potencial de interação observado

Benzodiazepínicos e opioides: do mesmo modo como ocorre com os demais anestésicos inalatórios, espera-se que os benzodiazepínicos e opioides diminuam a CAM do sevoflurano. A administração de sevoflurano é compatível com os benzodiazepínicos e opioides comumente utilizados na prática cirúrgica.

Bloqueadores neuromusculares: assim como com outros agentes anestésicos inalatórios, sevoflurano afeta tanto a intensidade quanto a duração do bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não despolarizantes.

Quando utilizado como suplemento para anestesia feita com alfentanila/N_2O, o sevoflurano potencializa o bloqueio neuromuscular induzido com pancurônio, vecurônio ou atracúrio. Os ajustes de dose para estes miorrelaxantes, quando administrados com sevoflurano, são similares àqueles requeridos com isoflurano. O efeito do sevoflurano na succinilcolina e a duração da despolarização do bloqueio neuromuscular não foram avaliados.
A redução de dose dos bloqueadores neuromusculares durante a indução anestésica pode resultar em retardo para se atingir condições adequadas para a intubação endotraqueal ou relaxamento muscular inadequado, porque a potencialização dos bloqueadores neuromusculares é observada poucos minutos após o início da administração de sevoflurano.
Dentre os agentes não despolarizantes, as interações com vecurônio, pancurônio e atracúrio foram estudadas.
Na ausência de orientações específicas: (1) para intubação endotraqueal, não reduza a dose dos relaxantes musculares não despolarizantes; e (2) durante a manutenção da anestesia, é desejável reduzir a dose dos relaxantes musculares não despolarizantes, de modo análogo ao feito durante anestesia com N_2O/opioides. A administração de doses suplementares de relaxantes musculares deve ser orientada pela resposta à estimulação nervosa.

Indutores da CYP2E1: produtos medicinais e compostos que aumentam a atividade da isoenzima CYP2E1 do citocromo P450, como a isoniazida e o álcool, podem aumentar o metabolismo do sevoflurano e levar a aumentos significantes nas concentrações de fluoreto no plasma (ver subitens “Farmacocinética”, “Metabolismo” e “Íon fluoreto” no item “3. Características farmacológicas”).

Óxido nitroso: do mesmo modo como ocorre com os demais anestésicos voláteis halogenados, a CAM do sevoflurano diminui quando administrado em combinação com óxido nitroso. A CAM equivalente está reduzida em aproximadamente 50% nos adultos e 25% nos pacientes pediátricos. (ver subitem “Manutenção” no item “8. Posologia e modo de usar”).

B) Medicamentos sem potencial de interação clinicamente importante ou sem interação observada

O sevoflurano mostrou-se seguro e efetivo quando administrado concomitantemente a uma grande variedade de fármacos, geralmente encontrados no ambiente cirúrgico, tais como: agentes do sistema nervoso central, fármacos autonômicos, miorrelaxantes, anti- infecciosos (incluindo aminoglicosídeos), hormônios e substitutos sintéticos, hemoderivados e fármacos cardiovasculares (incluindo epinefrina).

Barbitúricos: a administração de sevoflurano é compatível com os barbitúricos comumente utilizados na prática cirúrgica.

C) Interações medicamento-exame laboratorial

O uso de sevoflurano pode provocar alterações nos testes de glicose sanguínea e de contagem de leucócitos.
Casos ocasionais de alterações transitórias em teste de função hepática foram relatados com o uso de sevoflurano e agentes de referência. Aumentos transitórios nos níveis de fluoreto inorgânico sérico podem ocorrer durante e após a anestesia com sevoflurano. O pico das concentrações de fluoreto inorgânico geralmente ocorre dentro de 2 horas do término da anestesia com sevoflurano e retornam ao nível pré-operatório em 48 horas. Em ensaios clínicos, concentrações elevadas de fluoreto não foram associadas à disfunção renal.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não contém conservantes.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento: líquido volátil, límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

- **Pré-medicação:** deve ser selecionada de acordo com a necessidade individual do paciente e decisão médica doanestesiologista.
- **Anestesia cirúrgica:** a concentração de sevoflurano liberada pelo vaporizador durante a anestesia deve ser conhecida. Isto

pode ser controlado através do uso de vaporizadores calibrados especificamente para sevoflurano.

- **Indução:** a dosagem deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado de acordo com a idade e quadro clínico do paciente. Um barbitúrico de ação curta ou outro agente indutor intravenoso pode ser administrado, seguindo-se a inalação de sevoflurano.A indução com sevoflurano deve ser realizada em oxigênio, ou em uma mistura de oxigênio/óxido nitroso. Para indução anestésica, as concentrações inspiradas de até 8% de sevoflurano geralmente produzem anestesia cirúrgica em menos de 2 minutos, tanto em adultos quanto em crianças.
- **Manutenção:** níveis cirúrgicos de anestesia podem ser sustentados com concentrações de 0,5 a 3% de sevoflurano, com ou sem uso concomitante de óxido nitroso (ver 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Valores da CAM para pacientes adultos e pediátricos, de acordo com a idade

Idade do paciente (anos)	sevoflurano em oxigênio	sevoflurano em 65% de N_2O / 35% O_2
0 – 1 mês*	3,3%	
1 – < 6 meses	3,0%	
6 meses – < 3 anos	2,8%	2,0%**
3 – 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Neonatos com idade gestacional completa. A CAM para prematuros não foi determinada.
** Em pacientes pediátricos de 1 a < 3 anos, foi usada mistura de 60% N_2O / 40% O_2.

- **Despertar:** após anestesia com sevoflurano, o tempo do despertar anestésico é geralmente curto; portanto,os pacientes podemnecessitar mais precocemente de analgésicos no pós-operatório.
- **Idosos**: a CAM (concentração alveolar mínima) diminui com o aumento da idade. A concentração média de sevoflurano para

atingir a CAM em pacientes de 80 anos é de aproximadamente 50% daquela requerida para um paciente de 20 anos de idade.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Assim como todos os anestésicos inalatórios potentes, sevoflurano pode causar depressão cardiorrespiratória dose-dependente. Muitos eventos adversos são leves ou moderados na intensidade e transitórios na duração.

Náuseas, vômitos e delírios têm sido observados no período pós-operatório, consequências comuns da cirurgia e da anestesia geral, que podem ser devidas ao anestésico inalatório ou outro agente administrado no período intra ou pós-operatório, ou devidas à resposta do paciente ao procedimento cirúrgico.

Eventos adversos ocorridos durante os estudos clínicos:

Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram:

Pacientes adultos: hipotensão, náusea e vômito;

Pacientes idosos: bradicardia, hipotensão e náusea;

Pacientes pediátricos: agitação, tosse, vômito e náusea.

Todos os eventos considerados como provavelmente relacionados à administração de sevoflurano estão descritos a seguir.

As seguintes definições de frequências foram adotadas: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 e <1/10); incomum (≥1/1000 e <1/100); rara (≥1/10000 e <1/1000); muito rara (<1/10000), incluindo relatos isolados. O tipo, severidade e frequência das reações adversas em pacientes usando sevoflurano foram comparáveis àquelas observadas em pacientes que usaram drogas de referência.

Reação muito comum (≥ 1/10): agitação, bradicardia, hipotensão, tosse, náusea e vômitos.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): sonolência, tontura, cefaleia, taquicardia, hipertensão, alterações respiratórias,

laringoespasmos, hipersecreção salivar, calafrios e pirexia, glicose sanguínea anormal, teste anormal de função hepática*, contagem de leucócitos anormal,aumento nos níveis de fluoreto** e hipotermia.

Reação incomum (≥1/1000 e <1/100): bloqueio atrioventricular completo.

* Casos ocasionais de alterações transitórias em teste de função hepática foram relatados com o uso de sevoflurano e agentes de referência.

** Aumentos transitórios nos níveis de fluoreto inorgânico sérico podem ocorrer durante e após a anestesia com sevoflurano. O pico das concentrações de fluoreto inorgânico geralmente ocorre dentro de 2 horas do término da anestesia com sevoflurano e retornam ao nível pré-operatório em 48 horas. Em ensaios clínicos, concentrações elevadas de fluoreto não foram associadas à disfunção renal.

Frequência desconhecida: prolongamento do intervalo QT associado com *torsade.*

Eventos adversos da experiência pós-comercialização:

Eventos adversos foram espontaneamente relatados durante o período de comercialização do sevoflurano. Estes eventos foram relatados por uma população com taxa de exposição desconhecida. Portanto, não é possível estimar a verdadeira incidência dos eventos adversos ou estabelecer uma relação de exposição ao sevoflurano.

Eventos adversos pós-comercialização de sevoflurano	
Sistema/Órgão	**Reação Adversa**
Alterações do sistema imune	Reação anafilática* Reação anafilactoide Hipersensibilidade*
Alterações do sistema nervoso	Convulsão Distonia
Alterações cardíacas	Parada cardíaca**
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais	Broncoespasmo Dispneia* Respiração com dificuldade*
Alterações hepatobiliares	Hepatite Falência hepática Necrose hepática
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Rash* Urticária Prurido Dermatite de contato* Edema de face*
Alterações gerais	Hipertermia maligna Desconforto torácico*

* Pode estar associado a reações de hipersensibilidade, particularmente em associação a exposição ocupacional por longo período a agentes anestésicos inalatórios.

** Houve relatos muito raros na pós-comercialização de casos de parada cardíaca no ajuste do uso de sevoflurano.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE

Em caso de superdose, ou o que possa parecer estar relacionado com uma superdose, a seguinte conduta deveser tomada: descontinuar a administração do fármaco, estabelecer a patência das vias aéreas, iniciar ventilação controlada ou assistida com oxigênio e manter a função cardiovascular em níveis adequados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS 1.0063.0252
Farmacêutico Responsável: Rafael Nunes Princesval
CRF-RJ nº 17295

Registrado por: **INSTITUTO BIOCHIMICO IND. FARM. LTDA.**
Rua Antônio João n° 168, 194 e 218 Cordovil, Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 33.258.401/0001-03
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por: **CRISTÁLIA PROD. QUÍM. FARM. LTDA.**
Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 – Itapira – SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Somente deverá ser empregado por anestesiologista qualificado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS

4401057-2
www.biochimico.ind.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/06/2022.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/04/2021	NA	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula – Adequação RDC nº 406/2020	VPS	Solução inalante de 100 mL e 240 mL
15/03/2023	NA	10450 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Profissional de Saúde: 2. Resultados de eficácia; 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 8. Posologia e Modo de Usar; III – Dizereres Legais. Bula Paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? III – Dizeres Legais.	VP/VPS	Solução inalante de 100 mL e 240 mL