

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 mL contiene:
Sevoflurano..... 100 mL
Sin excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Inhalación

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños.

4.2. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis

La premedicación debe ser seleccionada de acuerdo a la necesidad de cada paciente, y según el criterio del anestesiólogo.

Anestesia quirúrgica

La concentración de Sevoflurano liberado desde el vaporizador durante la anestesia debe ser conocida. Esto se puede lograr mediante el uso de un vaporizador calibrado específicamente para Sevoflurano.

Inducción de la anestesia

La dosificación debe ser individualizada y ajustada a los efectos deseados de acuerdo a la edad del paciente y su estado clínico.

Se puede administrar un barbitúrico de acción corta u otro agente de inducción intravenosa antes de la inhalación de Sevoflurano.

La inducción con Sevoflurano se puede conseguir mediante la inhalación de 0.5-1.0% de Sevoflurano en oxígeno (O₂) con o sin óxido de nitrógeno (N₂O), aumentando en incrementos de 0.5-1.0% de Sevoflurano, hasta un máximo de 8% en adultos y niños hasta que se alcanza el nivel de profundidad de la anestesia requerido.

En adultos, las concentraciones inspiradas de hasta el 5% de Sevoflurano suelen producir una anestesia quirúrgica en menos de dos minutos. En niños, las concentraciones inspiradas de hasta el 7% de Sevoflurano suelen producir una anestesia quirúrgica en menos de dos minutos.

Mantenimiento de la anestesia

Los niveles quirúrgicos de la anestesia pueden mantenerse mediante la inhalación de 0.5-3% de Sevoflurano en O₂ con o sin uso concomitante de N₂O.

Tabla 1
Valores CAM para pacientes adultos y pediátricos según la edad

Edad del paciente (Años)	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en 65% N ₂ O / 35%O ₂
0 -1 meses (*)	3,3 %	
1 - <6 meses	3,0%	
6 meses - <3 años	2,8%	2,0% (**)
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

(*) Los recién nacidos tienen una edad gestacional completa. No se ha determinado la CAM en los niños prematuros.
(**) En los pacientes de 1 a < 3 años se utilizó 60%N₂O/40%O₂

Despertar

Los tiempos de despertar son generalmente cortos tras la anestesia con Sevoflurano. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir alivio del dolor post-operatorio con antelación.

Personas de edad avanzada

La CAM disminuye con la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para lograr una CAM en personas de 80 años de edad es aproximadamente un 50% de la requerida en un joven de 20 años.

Población pediátrica

Consulte la Tabla 1 para los valores de CAM para los pacientes pediátricos según la edad cuando use Sevoflurano en oxígeno, con o sin uso concomitante de N₂O.

Vía de administración

Vía Inhalatoria

4.3. CONTRAINDICACIONES

Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación no debe ser utilizado:

- En pacientes con hipersensibilidad, conocida o sospechada, al Sevoflurano o a otros anestésicos halogenados (por ejemplo, historial de trastorno de la función hepática, fiebre o leucocitosis de origen desconocido después de la anestesia con uno de estos agentes).
- En pacientes con historial confirmado de hepatitis debido al uso de anestésicos halogenados de inhalación o con historial de disfunción hepática de moderada a grave sin explicación con ictericia, fiebre y eosinofilia tras la anestesia con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación.
- En pacientes con susceptibilidad genética, conocida o sospechada, a hipertermia maligna.
- En pacientes que tengan contraindicada la anestesia general.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación sólo debe administrarse por personas con formación en la administración de anestesia general. Las instalaciones para el mantenimiento de las vías respiratorias, la respiración artificial, el enriquecimiento de oxígeno y la reanimación circulatoria de un paciente deben tener una disponibilidad inmediata. Todos los pacientes anestesiados con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación deben estar constantemente controlados, incluyendo el electrocardiograma (ECG), la presión arterial (PA), la saturación de oxígeno y el dióxido de carbono (CO₂) en el volumen tidal final.

La concentración de Sevoflurano administrado a través de un vaporizador debe conocerse con exactitud. Dado que los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo deben utilizarse vaporizadores específicamente calibrados para el Sevoflurano. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan a medida que la profundidad de la anestesia se incrementa.

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano produce disminuciones en la presión arterial dependientes de la dosis. Una reducción excesiva de la presión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y, en estos casos, puede corregirse disminuyendo la concentración de Sevoflurano inhalado. Debido a la insolubilidad de Sevoflurano en la sangre, los cambios hemodinámicos tiene lugar más rápidamente que con otros anestésicos volátiles. La recuperación de la anestesia general debe evaluarse cuidadosamente antes de que los pacientes reciban el alta de la sala de recuperación.

Los tiempos de despertar son generalmente cortos tras la anestesia con Sevoflurano. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir alivio del dolor post-operatorio con antelación.

Aunque la recuperación de la conciencia después de la administración de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación generalmente ocurre en cuestión de minutos, el impacto en la función intelectual durante dos o tres días después de la anestesia no ha sido estudiado. Al igual que con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en los estados de ánimo varios días después de la administración (ver *Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria*).

Pacientes con enfermedad coronaria

Como con todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad de arterias coronarias.

Pacientes sometidos a procedimientos obstétricos

Se debe tener precaución con la anestesia obstétrica debido al efecto relajante del Sevoflurano en el útero y el incremento de la hemorragia uterina (ver *Administración durante el embarazo y lactancia*).

Pacientes en neurocirugía

En pacientes con riesgo de elevaciones de la PIC, el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación debe administrarse con precaución en relación con la reducción de maniobras de PCI, como la hiperventilación.

Convulsiones

Se han notificado casos raros de convulsiones asociados con el uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación.

El uso del Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación se ha asociado con convulsiones que ocurren en niños y adultos jóvenes, así como en adultos mayores con y sin factores de riesgo predisponentes. Es necesaria una valoración clínica antes de utilizar Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación en pacientes con riesgo de convulsiones. En los niños debe limitarse la profundidad de la anestesia. El EEG puede permitir la optimización de la dosis de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación y ayudar a evitar el desarrollo de la actividad de las convulsiones en los pacientes con una predisposición a las mismas (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Población pediátrica*).

Pacientes con lesión renal

Aunque los datos actualmente disponibles de estudios clínicos controlados de bajo flujo son limitados, las conclusiones obtenidas de estudios en pacientes y animales sugieren que existe un riesgo potencial de lesión renal, que se cree causado por el compuesto A. Estudios en animales y humanos demuestran que Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación durante más de dos horas CAM y con una velocidad de flujo del gas fresco menor de 2 L/min puede estar asociada con proteinuria y glucosuria (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

El nivel de exposición al Compuesto A con el cual se observa nefrotoxicidad no se ha establecido. Tenga en cuenta todos los factores que conducen a una exposición al Compuesto A en humanos, especialmente duración de la exposición, velocidad de flujo del gas fresco y concentración de Sevoflurano.

Para minimizar la exposición al Compuesto A se debe ajustar la concentración inspirada de Sevoflurano y la velocidad de flujo del gas fresco. Se recomienda que la exposición a Sevoflurano con una velocidad de flujo de 1 a 2 L/min no supere las dos horas CAM. No se recomiendan velocidades de flujo de gas fresco menores de 1 L/min.

Pacientes con insuficiencia renal

Sevoflurano se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (GFR \leq 60 mL/min); la función renal deben ser controlada después de la operación.

Pacientes con daño hepático

En la experiencia post comercialización se han observado casos muy poco frecuentes de disfunción hepática postoperatoria leve, moderada o grave, así como de hepatitis (con o sin ictericia). Cuando se usa Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación con pacientes que presentan problemas hepáticos subyacentes o que están recibiendo tratamiento con medicamentos conocidos por causar disfunción hepática es necesario hacer una valoración clínica. En los pacientes que han sufrido daños hepáticos, ictericia, fiebre sin explicación o eosinofilia tras la administración de otros anestésicos de inhalación, se recomienda evitar la administración de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación si se puede optar por la anestesia con medicamentos intravenosos o la anestesia local (ver *Reacciones adversas*).

Pacientes con desórdenes mitocondriales

Debe tenerse precaución en la administración de anestesia general, incluido cuando se utilice Sevoflurano, a pacientes con trastornos mitocondriales.

Pacientes con circunstancias que requieren consideración

Se debe tener un cuidado especial a la hora de seleccionar la dosis de los pacientes con hipovolemia, hipotensos, debilitados o hemodinámicamente comprometidos de otro modo, por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes.

Los pacientes con exposiciones repetidas a hidrocarburos halogenados, incluyendo Sevoflurano, dentro de un intervalo relativamente corto pueden tener un mayor riesgo de daño hepático.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, asociados en ocasiones con torsade de pointes (siendo en casos excepcionales, mortales). Debe tenerse precaución cuando se administre Sevoflurano a pacientes sensibles.

Hipertermia maligna

En individuos sensibles, los anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que produzca una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. Se han observado casos poco frecuentes de hipertermia maligna con el uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación (ver *Reacciones adversas*). El síndrome clínico se caracteriza por hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos signos no específicos como hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia pueden aparecer durante una anestesia ligera. Se ha notificado muerte por hipertermia maligna con el uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación. El tratamiento incluye la interrupción de los agentes desencadenantes (como el Sevoflurano), la administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación del tratamiento de soporte. Posteriormente puede aparecer un fallo renal, por lo que debe mantenerse y controlarse el flujo urinario siempre que sea posible.

El empleo de los anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el postoperatorio.

Los más vulnerables parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular de Duchenne. El uso concomitante de succinilcolina ha estado asociado con la mayoría, pero no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentaron aumentos significativos en los niveles de creatina quinasa sérica y, en algunos casos, mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes presentó signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención rápida y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

Sustitución de absorbentes de CO₂ desecados

La reacción exotérmica entre el Sevoflurano y el absorbente de CO₂ como cal se refuerza cuando éste se seca, por ejemplo, por el paso de una corriente de gas seco a través de los contenedores del absorbente de CO₂ durante un largo periodo. Se han referido casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en el vaporizador de anestesia durante el uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación junto con el uso de absorbentes de CO₂ desecado, especialmente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Un aumento inusualmente retrasado o un descenso inesperado de la concentración inspirada de Sevoflurano comparado con el ajuste del vaporizador pueden estar asociados con calentamiento excesivo del contenedor del absorbente de CO₂.

Puede aparecer una reacción exotérmica que aumenta la degradación de Sevoflurano y la producción de los productos de degradación cuando el absorbente de CO₂ se deseca por el paso de gas seco a través de los contenedores del absorbente de CO₂ durante un largo periodo. En el circuito respiratorio de una máquina experimental de anestesia que utilizaba absorbentes de CO₂ desecado y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) durante periodos de tiempo prolongados (≥ 2 horas) se observaron productos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono, y compuestos A, B, C y D). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de anestesia (usando absorbentes que contienen hidróxido sódico) fueron consistentes con los niveles conocidos como causantes de irritación respiratoria leve. Se desconoce la relevancia clínica de los productos de degradación observados en este modelo experimental extremo.

Si el anestesiólogo sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, se debe reemplazar antes de la administración de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación. El indicador de color de muchos de los absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no se debe tomar como un seguro de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ se deben reemplazar rutinariamente independientemente del color del indicador del absorbente de CO₂ (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Población pediátrica

El uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación se ha asociado con convulsiones. Muchas de ellas han ocurrido en niños y adultos jóvenes a partir de 2 meses de edad, la mayoría de los cuales no tenían factores de riesgo predisponentes. Debe hacerse una valoración clínica cuando se utiliza Sevoflurano 100% Solución para Inhalación en pacientes que puedan tener riesgo de convulsiones (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo, Convulsiones*).

Un despertar rápido en los niños puede provocar una agitación mayor y dificultar la cooperación (en aproximadamente el 25% de los niños anestesiados).

Se han notificado casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con la enfermedad de Pompe.

Se han observado movimientos distónicos (que desaparecen sin tratamiento) en niños que han recibido Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación para la inducción de la anestesia. La relación con el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación es incierta.

Síndrome de Down

Se ha notificado un aumento significativo en la prevalencia y grado de bradicardia en niños con Síndrome de Down durante y después de la inducción de la anestesia con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación.

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se ha demostrado que Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación es seguro y eficaz cuando se administra con la mayoría de los fármacos más frecuentemente utilizados en intervenciones quirúrgicas tales como medicamentos que actúan en el sistema nervioso central y autónomo, relajantes del músculo esquelético, antibióticos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y análogos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares incluyendo epinefrina.

Óxido nítrico

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la CAM de Sevoflurano disminuye cuando se administra en combinación con óxido nítrico. La CAM equivalente se reduce el 50% en adultos y el 25% en niños, aproximadamente. (Ver *Dosis y vía de administración, Mantenimiento*).

Bloqueantes neuromusculares

Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios, Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación afecta a la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se administra para suplementar la anestesia con alfentanilo-N₂O, el Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. El ajuste de dosis para estos relajantes musculares cuando se administran con Sevoflurano, son similares a los requeridos con isoflurano. No se ha estudiado el efecto de Sevoflurano administrado con succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia 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 de comenzar la administración.

Entre los fármacos no-despolarizantes se han estudiado las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de protocolos específicos: (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 dosis de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes cuando se compara con la anestesia por opiáceos/ N₂O. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

Benzodiazepinas y opiáceos

Se espera que la administración de benzodiazepinas y opiáceos disminuya la CAM del Sevoflurano al igual que ocurre cuando se administran con otros anestésicos inhalatorios. La administración de Sevoflurano 100% Solución para Inhalación es compatible con la de benzodiazepinas y opiáceos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

Cuando se combina con opiáceos como fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, puede conducir a un fallo sinérgico del ritmo cardíaco, de la tensión sanguínea y de la frecuencia respiratoria.

Betabloqueantes

El Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación puede incrementar los efectos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos negativos de los betabloqueantes mediante el bloqueo de los mecanismos de compensación cardiovascular.

Epinefrina/adrenalina

El Sevoflurano es similar al isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de adrenalina. La dosis umbral para que la adrenalina produzca varias arritmias ventriculares se ha establecido en 5 microgramos por kg.

Inductores del CYP2E1

Los medicamentos y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, como la isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo del Sevoflurano y causar un

aumento significativo en las concentraciones de fluoruro plasmático. El uso concomitante de Sevoflurano 100% Solución para Inhalación e isoniazida puede potenciar los efectos hepatotóxicos de esta.

Simpaticomiméticos indirectos

Existe el riesgo de episodio de hipertensión aguda con el uso concomitante de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación y medicamentos simpaticomiméticos indirectos (anfetaminas, efedrina).

Verapamilo

Se ha observado un deterioro atrioventricular de la conducción al administrar verapamilo y Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación de forma simultánea.

Hierba de San Juan

Una hipotensión severa y un despertar tardío tras la anestesia con anestésicos halogenados inhalados han sido notificadas en pacientes tratados a largo plazo con la hierba de San Juan.

Barbitúricos

La administración de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación es compatible con la de los barbitúricos, propofol y otros medicamentos utilizados habitualmente en la anestesia intravenosa. Tras el uso de anestésicos intravenosos pueden ser requeridas concentraciones bajas de Sevoflurano.

4.6. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados sobre el uso de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*); por lo tanto, el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos sólo si es claramente necesario.

Lactancia

No se conoce si el Sevoflurano se excreta en la leche materna, por lo que se debe tener cuidado al administrar Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación a una madre lactante.

Parto y nacimiento

En un ensayo clínico, la seguridad de Sevoflurano se demostró para las madres y los bebés cuando se utiliza para la anestesia durante el parto por cesárea. Su seguridad durante el parto vaginal no se ha demostrado.

Se debe tener precaución en la anestesia obstétrica debido al efecto relajante del Sevoflurano sobre el útero y al aumento de la hemorragia uterina.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No existen datos sobre los efectos en la fertilidad en los seres humanos.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Los pacientes deben saber que la capacidad para realizar actividades que requieren atención mental, como conducir vehículos o maquinaria pesada, puede estar disminuida durante algún tiempo después de la anestesia general (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Los pacientes no deben conducir después de una anestesia con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación durante el período establecido por el anestesista.

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Como con todos los anestésicos inhalados potentes, el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación puede producir depresión respiratoria y cardíaca dependiente de la dosis. La mayor parte de las reacciones adversas tienen un grado de severidad de ligera a moderada y son de índole pasajera. Se han observado náuseas y vómitos en el postoperatorio (secuelas comunes tras una cirugía y una anestesia general) que pueden ser debidos al anestésico de inhalación, a otros medicamentos administrados durante o después de la operación o a la reacción del paciente al procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más notificadas son las siguientes:

En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos;

En pacientes ancianos: bradicardia, hipotensión y náuseas

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla siguiente se muestran todas las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación en los ensayos clínicos ordenadas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Se han utilizado los siguientes grupos de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo acontecimientos aislados. Las reacciones adversas post-comercialización son comunicadas voluntariamente por la población con una tasa de exposición desconocida, por lo que no es posible estimar la verdadera incidencia de eventos adversos y la frecuencia es "no conocida". El tipo, la gravedad, y la frecuencia de las reacciones adversas en pacientes a los que se les administró Sevoflurano son comparables con las reacciones adversas en pacientes con el tratamiento de referencia.

Reacciones adversas derivadas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes derivadas de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación		
Clasificación órgano / sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones anafilácticas ¹ Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ¹
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación
	Poco frecuentes	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia Mareo Dolor de cabeza
	No conocida	Convulsión ^{2,3} Distonía Aumento de la presión intracraneal
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Bradicardia
	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular completo, arritmias cardíacas (incluidas las arritmias ventriculares), fibrilación auricular, extrasístoles (ventricular, supra-ventricular, vinculadas al bigeminismo)
	No conocida	Paro cardíaco ⁴ Fibrilación ventricular Torsades de Pointes Taquicardia ventricular Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Molestias respiratorias Depresión respiratoria Laringoespasmos Obstrucción respiratoria
	Poco frecuentes	Apnea Asma Hipoxia
	No conocida	Broncospasmo Disnea ¹ Sibilancias ¹ Contención de la respiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Vómitos
	Frecuentes	Hipersecreción salivar
	No conocida	Pancreatitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Hiperpotasemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Rigidez muscular

Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis ^{1,2} Fallo hepático ^{1,2} Necrosis hepática ^{1,2} Ictericia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Nefritis tubulointerstial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneos	No conocida	Dermatitis de contacto ¹ Prurito Sarpullido ¹ Hinchazón de la cara ¹ Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escalofríos Pirexia
	No conocida	Molestias en el tórax ¹ Hipertermia maligna ^{1,2} Edema
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Glucosa en sangre anormal Test de función del hígado anormal ⁵ Recuento anormal de células blancas en sangre Aumento de fluoruro en sangre ¹
	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina sérica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hipotermia
¹ Ver <i>Reacciones adversas, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</i> . ² Ver <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> . ³ Ver <i>Reacciones adversas, Población pediátrica</i> . ⁴ Ha habido casos muy raros en experiencia post comercialización de parada cardiaca durante el uso de Sevoflurano ⁵ Se han notificado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de función hepática tanto con Sevoflurano como con los tratamientos de referencia.		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Durante y después de la anestesia con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación pueden producirse aumentos transitorios en los niveles séricos de fluoruro inorgánico. La concentración máxima de fluoruro inorgánico se alcanzó aproximadamente 2 horas después de la terminación de la anestesia con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación, volviendo a los valores previos a la operación en 48 horas. En los ensayos clínicos, las concentraciones elevadas de fluoruro no se relacionan con el deterioro de la función renal.

Se describieron algunos casos raros de hepatitis después de la operación. Además, ha habido pocos informes post-comercialización de insuficiencia hepática y necrosis hepática asociada con el uso de agentes anestésicos volátiles potentes, incluyendo Sevoflurano. Sin embargo, la incidencia real y la relación de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación con estos eventos no se pueden establecer con certeza (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

En ocasiones raras se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis de contacto, erupción cutánea, disnea, sibilancias, dolor de pecho, hinchazón de la cara, edema palpebral, eritema, urticaria, prurito, broncoespasmo, reacciones anafilácticas o anafilactoides), en particular en asociación a largo plazo con la exposición ocupacional a agentes anestésicos inhalados, incluyendo Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación.

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que conduce a la alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Población pediátrica

Se ha asociado el uso de Sevoflurano a la aparición de crisis epilépticas, la mayor parte de las cuales se dan en niños y adultos jóvenes empezando a los dos meses de edad, de los que la mayoría no tenía factores de riesgo predisponentes. Varios casos indicaron la ausencia de medicaciones concomitantes y al menos un caso se confirmó por electroencefalografía (EEG). Aunque muchos de los casos eran ataques únicos que se resolvieron de forma espontánea o tras su tratamiento, también se han observado casos de crisis múltiples. Las crisis epilépticas se han producido durante la inducción de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación o al poco tiempo de la misma, durante el despertar y durante la recuperación postoperatoria hasta un día después de la anestesia. Debe realizarse una valoración clínica cuando se utiliza Sevoflurano 100% Solución para Inhalación en pacientes que puedan tener riesgo de convulsiones (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia o a los siguientes canales: *ftvigilancia@labot.com.pe*, Teléfono 00–(51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130.

4.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Entre los síntomas de sobredosis se encuentran la depresión respiratoria y la insuficiencia circulatoria.

En caso de sobredosis aparente se debe tomar la siguiente acción: Se debe interrumpir la administración de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación y tomar medidas complementarias: las vías respiratorias del paciente se deben mantener e iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno puro junto con medidas para mantener la función cardiovascular estable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos generales; hidrocarburos halogenados.

Código ATC: N01A B08

Sevoflurano es un anestésico de inhalación compuesto por metil isopropil éter halogenado que produce una fase de inducción y recuperación rápida. La CAM (concentración alveolar mínima) es específica de la edad (ver *Dosis y vía de administración*).

Sevoflurano produce pérdida de conciencia, supresión reversible del dolor y de la actividad motriz, disminución de los reflejos autonómicos, así como depresión respiratoria y cardiovascular. Estos efectos dependen de la dosis.

Sevoflurano tiene un coeficiente de partición sangre/gas bajo (0.65) que permite una rápida recuperación de la anestesia.

Efectos cardiovasculares: El Sevoflurano puede producir una disminución de la presión arterial relacionada con la concentración. Además produce sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de epinefrina. Esta sensibilización es similar a la producida por el isoflurano.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Sevoflurano es poco soluble en sangre y tejidos, provocando que se alcance rápidamente una concentración alveolar suficiente para producir la anestesia y una rápida eliminación posterior hasta el cese de la misma.

En humanos, menos del 5% del Sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado en hexafluoroisopropanol (HFIP) con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o un fragmento de un carbono). Una vez formado, el HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se elimina en la orina.

La eliminación pulmonar rápida e importante de Sevoflurano minimiza la cantidad disponible a metabolizar. El metabolismo de Sevoflurano no está inducido por barbitúricos.

5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos preclínicos sobre la toxicidad de una única dosis y dosis repetidas de Sevoflurano no mostraron ninguna toxicidad orgánica específica.

Estudios reproductivos: los estudios sobre fertilidad realizados en ratas indicaban una disminución de los índices de implantación y embarazo tras la exposición repetida a dosis de anestésico. Los estudios de toxicidad congénita realizados en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. En concentraciones subanestésicas durante la fase perinatal, las ratas mostraron una prolongación de la gestación.

Un estudio realizado en ratas macho demostró, comparado con controles, una disminución de la concentración y motilidad espermática así como una degeneración testicular después de la exposición crónica a Sevoflurano (1 CAM Sevoflurano en inhalación durante 7 días ó 14 días).

Los estudios publicados realizados con animales (incluidos primates) con dosis que producen una anestesia de superficial a moderada, demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el periodo de crecimiento cerebral rápido o sinaptogénesis produce una pérdida celular en el cerebro en desarrollo, que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

Los estudios exhaustivos de mutagenicidad in-vitro e in-vivo con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación produjeron resultados negativos. No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

Efectos sobre la función circulatoria y el consumo de oxígeno: los resultados de los estudios realizados en perros indican que el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación no causa ningún síndrome de robo vascular coronario y no agrava la isquemia miocárdica preexistente. Los estudios en animales han mostrado que la circulación del hígado y los riñones se mantiene correctamente con Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación.

El Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación disminuye el índice metabólico cerebral del oxígeno (CMRO₂) de manera similar a la observada con isoflurano. Se observa una reducción de aproximadamente el 50% de CMRO₂ en concentraciones que se acercan a 2 CMA. Los estudios en animales han demostrado que el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación no tiene ningún efecto significativo sobre el flujo sanguíneo cerebral.

Efectos del Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación sobre el sistema nervioso central: en animales, el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación suprime significativamente la actividad electroencefalográfica (EEG) de forma similar a dosis equipotenciales de isoflurano. No existe ninguna evidencia de que el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación esté asociado a la actividad epileptiforme durante la normocapnia o la hipocapnia. A diferencia del enflurano, los intentos de provocar actividad en el EEG similar a la crisis epiléptica durante la hipocapnia han sido negativos.

Compuesto A: el compuesto A es un producto de degradación del Sevoflurano, que se genera en absorbentes de CO₂. Su concentración suele aumentar con el aumento de la temperatura del absorbente, la concentración de Sevoflurano y con velocidades de flujo de gas fresco menores.

Los estudios realizados en ratas han mostrado una dosis y duración de nefrotoxicidad reversible y dependiente de la exposición (necrosis unicelular de las células tubulares proximales). En las ratas, se pudieron encontrar evidencias de nefrotoxicidad en 25-50 ppm tras una exposición de 6 y 12 horas. Se desconoce la relevancia para los seres humanos.

En los estudios clínicos, la mayor concentración de compuesto A (utilizando cal sodada como absorbente de CO₂ en el circuito) era de 15 ppm en niños y de 32 ppm en adultos. En los sistemas que utilizan cal baritada como absorbente de CO₂, se encontraron concentraciones de hasta 61 ppm. Aunque la experiencia con anestesia a bajo flujo es limitada, hasta la fecha no existe ninguna evidencia de disfunción renal debida al compuesto A.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Sin excipientes.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

En el contexto clínico, a través del contacto directo con absorbentes de CO₂ (cal sodada y cal de hidróxido de bario), el Sevoflurano puede degradarse y producir niveles bajos de compuesto A (pentafluoroisoprofenil fluorometil éter (PIFE)) y trazas de compuesto B (pentafluorometoxiisopropil fluorometil éter (PMFE)). La interacción con absorbentes de CO₂ no es exclusiva del Sevoflurano. La producción de degradantes en el circuito de anestesia es resultado de la extracción del protón ácido en presencia de una base fuerte (hidróxido de potasio (KOH) y/o hidróxido de sodio (NaOH)) que forma un alqueno (compuesto A) a partir del Sevoflurano. No es necesario ajustar ni modificar la dosis en la práctica clínica cuando se usan circuitos de reinspiración.

Los niveles más elevados de compuesto A se obtienen al usar cal de hidróxido de bario en lugar de cal sodada.

6.3. TIEMPO DE VIDA ÚTIL

36 meses.

6.4. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacénese a temperatura no mayor de 30 °C.

Después de abrir el envase, el producto se debe utilizar inmediatamente.

6.5. NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón conteniendo una caja de protección de poliestireno expandido con 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 y 100 frascos de vidrio tipo III ámbar con anillo de acople de polipropileno color amarillo con tapa fenólica color negro y lámina de sellado de tereftalato de polietileno incoloro que cubre la tapa y el anillo de acople, por 250 mL.

6.6. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Sevoflurano deberá administrarse con un vaporizador calibrado específicamente para este líquido. El llenado se produce directamente desde la botella a través de una válvula integrada o, en el caso de una botella sin válvula integrada, con el uso de un adaptador adecuado diseñado específicamente para adaptarse al vaporizador de Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación. Sólo se deberán usar vaporizadores que hayan demostrado su compatibilidad con este medicamento para la administración. Se ha demostrado que el Sevoflurano 100 % Solución para Inhalación sufre degradación en presencia de ácidos de Lewis fuertes que se pueden formar en las superficies metálicas o de cristal en condiciones severas. Además, se debe evitar el uso de vaporizadores que contienen estos ácidos de Lewis fuertes o que pueden formarlos en condiciones de uso normal.

No deje que los absorbentes de dióxido de carbono se sequen cuando se administran anestésicos de inhalación. Si se sospecha que el absorbente de CO₂ está seco, deberá sustituirse.

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd. - China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

11/2022