FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SEVORANE 100% líquido para inhalación del vapor

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento contiene Sevoflurano 100%.

Contiene como mínimo 300 ppm de agua como protección frente al ácido de Lewis ambiental.
No contiene otros aditivos ni conservantes

3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para inhalación del vapor.
Líquido volátil no inflamable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

SEVORANE está indicado, para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía de pacientes adultos y niños, hospitalizados o ambulatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Medicación previa

Debe seleccionarse la premedicación de acuerdo a las necesidades de cada paciente y a criterio del anestesista.

Anestesia quirúrgica

El sevoflurano debe administrarse a través de un vaporizador calibrado específicamente para ser utilizado con este medicamento de modo que se pueda regular la concentración liberada. Debe conocerse la concentración de sevoflurano liberada por el vaporizador durante la anestesia.

Inducción de la anestesia
La dosis debe ser individualizada y ajustada para conseguir el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otro fármaco de inducción por vía intravenosa, seguidos por la inhalación de sevoflurano.
Se puede realizar la inducción de la anestesia mediante la inhalación de sevoflurano en oxígeno (O_2) o en combinación con una mezcla de oxígeno-óxido nitroso (O_2/N_2O**)**. Para la inducción de la anestesia, normalmente las concentraciones inhaladas de hasta el 8% de sevoflurano producen anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos, tanto en adultos como en niños.

Mantenimiento de la anestesia
Los niveles de anestesia quirúrgica pueden mantenerse con concentraciones de 0,5 - 3% de sevoflurano en O_2 con o sin el uso concomitante de óxido nitroso (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, óxido nitroso).

La concentración alveolar mínima (CAM), concentración a la que se inhibe el movimiento frente a un estímulo doloroso (ej. incisión quirúrgica) en el 50% de los pacientes, es específica para cada edad y disminuye a medida que aumenta la edad. La CAM del paciente en función de la edad se describe a continuación en la Tabla 1:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1
Valores de CAM (concentración alveolar mínima) para adultos y pacientes pediátricos según la edad

Edad del paciente (años)	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en 65%N_2O/35%O_2
0 - 1 mes*	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 neonatos son de edad gestacional a término. No se han determinado los valores de CAM en niños prematuros		
@ En los pacientes pediátricos de 1 a < 3 años se utilizó 60% N2O/40% O2		

Despertar
Los tiempos de despertar después de la anestesia con sevoflurano son generalmente cortos. Por lo tanto, los pacientes pueden necesitar precozmente tratamiento para el dolor postoperatorio.

Pacientes de edad avanzada
La CAM disminuye con la edad. La concentración media de sevoflurano para alcanzar la CAM en un paciente de 80 años es aproximadamente el 50% de la requerida en un paciente de 20 años.

Población pediátrica
Consultar la Tabla 1 para los valores de CAM según la edad en pacientes pediátricos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sevoflurano no debe utilizarse en pacientes con susceptibilidad genética, conocida o sospechada, de hipertermia maligna.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con sensibilidad conocida o sospechada a sevoflurano o a otros anestésicos halogenados (por ejemplo, con antecedentes de trastorno de la función hepática, fiebre o leucocitosis de origen desconocido después de la anestesia con uno de estos agentes).

Sevoflurano está contraindicado en pacientes en los que está contraindicada la anestesia general.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sevoflurano puede causar depresión respiratoria, la cual puede verse aumentada por la premedicación narcótica u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración y si es necesario, proporcionar asistencia (ver sección 4.8).

Sevoflurano debe ser administrado sólo por personas entrenadas en la administración de la anestesia general. En las instalaciones debe haber una disponibilidad inmediata para el mantenimiento de la vía aérea del paciente, ventilación artificial y oxígeno adicional, y reanimación circulatoria.

Debe conocerse exactamente la concentración de sevoflurano que está siendo liberada desde el vaporizador. Como los anestésicos volátiles difieren en sus propiedades físicas, sólo pueden utilizarse

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

vaporizadores específicamente calibrados para sevoflurano. La administración de la anestesia general debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente.

A medida que la anestesia es más profunda, aumenta la hipotensión y la depresión respiratoria.
Se han notificado casos aislados de prolongación del intervalo QT, asociados muy raramente con torsade de pointes (siendo mortales en casos excepcionales). Debe tenerse precaución cuando se administre sevoflurano a pacientes sensibles.

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

Debe tenerse precaución en la administración de anestesia general, incluyendo Sevoflurano, a pacientes con trastornos mitocondriales.

Pacientes con daño hepático

En la experiencia postcomercialización se han notificado casos muy raros de disfunción hepática postoperatoria de moderada a grave o de hepatitis con o sin ictericia.

Cuando sevoflurano se utilice en pacientes con una enfermedad hepática subyacente o en tratamiento con fármacos que se conozca que producen disfunción hepática, debe realizarse un juicio clínico previo sobre su utilización (ver sección 4.8).

Se ha reportado que en pacientes expuestos previamente a hidrocarburos halogenados, entre los que se incluye el sevoflurano, especialmente si el intervalo es menor de 3 meses, puede incrementarse el riesgo de daño hepático.

Hipertermia maligna
En individuos sensibles, la inhalación de anestésicos inhalatorios potentes, incluyendo sevoflurano, pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, produciendo una demanda muy alta de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna.

El síndrome clínico se caracteriza por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos como hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia pueden aparecer durante una anestesia superficial.

En los ensayos clínicos, se notificó un caso de hipertermia maligna. Además, ha habido notificaciones durante la postcomercialización de hipertermia maligna. Algunos de estos informes han sido mortales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye supresión del agente desencadenante (ej: sevoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico (consultar la información de prescripción para dantroleno sódico intravenoso para obtener información adicional sobre el tratamiento del paciente) y aplicación del tratamiento de soporte. Dicha terapia incluye grandes esfuerzos para restablecer la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según esté indicado y tratamiento de las anomalías de electrolitos y fluidos y el equilibrio ácido-base. Posteriormente, puede aparecer un fallo renal por lo que debe controlarse y mantenerse el flujo urinario siempre que sea posible.

Hiperpotasemia perioperatoria
El empleo de los anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardiacas 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, cambios en la orina que responden a 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

General
Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de sevoflurano produce descensos de la presión sanguínea dependientes de la dosis. Un descenso excesivo en la presión sanguínea puede estar relacionado con la profundidad de la anestesia y en dichos casos puede corregirse disminuyendo la concentración inspirada de sevoflurano. Debe tenerse una particular precaución cuando se seleccione la dosis para pacientes que estén hipovolémicos, hipotensos o de alguna manera hemodinámicamente comprometidos, por ejemplo, debido a medicaciones concomitantes.

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

Se debe evaluar cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de que los pacientes abandonen la sala de recuperación.

Aunque la recuperación de la consciencia después de la administración de sevoflurano ocurre generalmente en minutos, no ha sido estudiado el impacto sobre la función intelectual durante 2 ó 3 días tras la anestesia. Como con otros anestésicos, los pequeños cambios de humor pueden persistir durante algunos días después de la administración (ver sección 4.7).

Sustitución de absorbentes de CO_2 desecados:
Se han notificado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de sevoflurano junto con el uso de absorbentes de CO_2 desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido potásico. Un aumento inusualmente retardado o un descenso inesperado de la concentración inspirada de sevoflurano comparado con el ajuste del vaporizador puede estar asociado con calentamiento excesivo del contenedor del absorbente de CO_2.

Puede aparecer una reacción exotérmica que aumenta la degradación de sevoflurano y la producción de los productos de degradación cuando el absorbente de CO_2 llega a desecarse, como después del paso de gas seco a través de los contenedores del absorbente de CO_2 durante un largo periodo. En el circuito respiratorio de una máquina experimental de anestesia que utilizaba absorbentes de CO_2 desecado y concentraciones máximas de sevoflurano (8%) durante periodos de tiempo prolongados ($\geq$ 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.

Cuando un anestesista sospecha que el absorbente de CO_2 puede estar desecado, se debe reemplazar antes de la administración de sevoflurano. El indicador de color de muchos de los absorbentes de CO_2 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 CO_2 se deben reemplazar rutinariamente independientemente del color del indicador del absorbente de CO_2.

Insuficiencia renal
Debido al pequeño número de pacientes con insuficiencia renal estudiados (valor basal de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl), la seguridad de la administración de sevoflurano en este grupo no ha sido todavía totalmente establecida. Por lo tanto, sevoflurano debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía
En pacientes de riesgo por una elevación de la presión intracraneal se debe administrar sevoflurano con precaución, conjuntamente con técnicas de reducción de la presión intracraneal como la hiperventilación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Convulsiones
Se han notificado raramente casos de convulsiones en asociación con el empleo de sevoflurano.

El uso de sevoflurano se ha asociado con las convulsiones que han aparecido en niños y jóvenes así como en adultos con o sin predisposición a los factores de riesgo. Es necesario que el anestesista juzgue antes de utilizar sevoflurano en pacientes con riesgo de convulsiones. En niños, la profundidad de la anestesia debe estar limitada. El electroencefalograma puede permitir la optimización de la dosis de sevoflurano y ayudar a evitar el desarrollo de la actividad convulsiva en los pacientes con predisposición a las convulsiones (ver sección 4.4- Población pediátrica).

Población pediátrica

El uso de sevoflurano se ha asociado con convulsiones. Muchas han aparecido en niños desde los 2 años de edad y en jóvenes, la mayoría de los cuales no tenían factores de riesgo que les predispusieran a padecerlas. Debe realizarse un juicio clínico previo sobre el empleo de sevoflurano en pacientes que puedan tener riesgo de convulsiones (ver sección 4.4- Convulsiones).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se deben utilizar con precaución durante la narcosis con sevoflurano los agentes Beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y loa agentes alfa y beta-simpaticomiméticos, como la adrenalina y la noradrenalina, debido a un riesgo potencial de arritmias ventriculares.

Inhibidores no-selectivos de la MAO:
Debe evitarse la combinación de inhibidores no selectivos de la MAO y sevoflurano por riesgo de colapso preoperatorio. El tratamiento debe interrumpirse 2 semanas antes de la cirugía.

Antagonistas del calcio:
Sevoflurano puede producir una marcada hipotensión, particularmente en combinación con derivados de la dihidropiridina. Se debe tener precaución en el uso de antagonistas del calcio concomitantemente con anestésicos inhalados, debido al riesgo de un efecto aditivo inotrópico negativo.

Succinilcolina:
La administración simultánea de succinilcolina y agentes anestésicos inhalables se ha asociado con casos raros de aumento de potasio sérico que resultaron en arritmias cardiacas y muerte durante el periodo postoperatorio en pacientes pediátricos.

Se ha demostrado que sevoflurano es seguro y eficaz cuando se administra conjuntamente con una amplia variedad de fármacos frecuentemente utilizados en intervenciones quirúrgicas como medicamentos que actúan en el sistema nervioso central y periférico, relajantes del músculo esquelético, agentes antiinfecciosos incluyendo aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares incluyendo epinefrina.

Epinefrina/Adrenalina
Sevoflurano es similar a isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de adrenalina.

Agentes simpaticomiméticos de acción indirecta
Existe un riesgo de episodio hipertensivo agudo con el uso concomitante de sevoflurano y los agentes simpaticomiméticos de acción indirecta (anfetaminas, efedrina).

Betabloqueantes
Sevoflurano puede aumentar los efectos inotrópico, cronotrópico y dromotrópico negativos de los betabloqueantes a través del bloqueo de mecanismos de compensación cardiovascular.

Verapamilo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando verapamilo y sevoflurano fueron administrados al mismo tiempo se observó deterioro de la conducción auriculoventricular.

Hierba de San Juan
En pacientes tratados durante largo tiempo con hierba de San Juan se ha referido hipotensión grave y retardo en el despertar de la anestesia tras la utilización de los anestésicos halogenados inhalatorios.

Barbitúricos
La administración de sevoflurano es compatible con la de los barbitúricos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

Benzodiazepinas y opiáeos
Se espera que la administración de benzodiazepinas y opiáceos disminuya la CAM de sevoflurano, al igual que ocurre con otros anestésicos inhalatorios. La administración de sevoflurano es compatible con la de las benzodiazepinas y opiáceos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.
Cuando se combina sevoflurano con opiáceos como alfentanilo y sufentanilo, puede conducir a un fallo sinergístico del ritmo cardiaco, de la tensión sanguínea y de la frecuencia respiratoria.

Inductores de CYP2E1
Los medicamentos y los compuestos que aumentan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, como isoniazida y alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y conducir a aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de flúor. El uso concomitante de sevoflurano e isoniazida puede potenciar los efectos hepatotóxicos de la isoniazida. (Ver sección 5.2., Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo e Ión fluoruro).

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

Bloqueantes neuromusculares
Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios, sevoflurano 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-N_2O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes 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 sobre la 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 de sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes se han estudiado las interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de guías específicas:
(1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes; y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que haya que reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes cuando se compara con la anestesia con N_2O/opiáceos. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios de reproducción en ratas y conejos no revelaron evidencia de daño al feto debido a sevoflurano. En estudios limitados publicados en animales, se han notificado efectos adversos sobre el desarrollo cerebral en los primeros años de vida (ver sección 5.3).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, sólo debe utilizarse sevoflurano durante el embarazo si es claramente necesario.

Dilatación y parto
En un ensayo clínico, se demostró la seguridad de sevoflurano en las madres y en los bebés cuando fue utilizado para la anestesia durante la operación de cesárea**.** No se ha demostrado la seguridad de sevoflurano en el periodo de dilatación y en el parto vaginal.

Sevoflurano, como otros agentes inhalatorios, tiene efectos relajantes sobre el útero con el consiguiente riesgo potencial de sangrado uterino. Debe realizarse un juicio clínico cuando se utilice sevoflurano durante la anestesia obstétrica.

Lactancia

Se desconoce si sevoflurano o sus metabolitos se excreta por la leche materna. Debido a la ausencia de experiencia documentada, debe aconsejarse a las mujeres que interrumpan la lactancia durante las 48 horas siguientes a la administración de sevoflurano y que desechen la leche producida durante ese periodo. Debe tenerse precaución cuando sevoflurano se administre a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado un efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos de fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sevoflurano puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que desaparezcan los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Como con todos los anestésicos inhalados potentes, sevoflurano puede producir depresión cardio-respiratoria dependiente de la dosis. La mayoría de las reacciones adversas tienen un grado de severidad de medio a moderado y son transitorias.

Se han observado náuseas, vómitos y delirio en el período postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas a la anestesia inhalatoria, a otros agentes administrados durante o después de la operación, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron las siguientes:
En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos;
En pacientes de edad avanzada: bradicardia, hipotensión y náuseas; y
En pacientes pediátricos: agitación, tos, vómitos y náuseas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En la Tabla siguiente se muestran todas las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con sevoflurano en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización ordenadas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Se han utilizado los siguientes grupos de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raros <1/10.000) incluyéndose informes aislados.

Las reacciones adversas postcomercialización son notificadas de forma voluntaria en una población con una frecuencia de exposición desconocida. Por lo tanto no es posible estimar la frecuencia de los acontecimientos adversos y la frecuencia es "no conocida". El tipo, la gravedad, y la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes a los que se les administró sevoflurano en los ensayos clínicos fueron comparables a las reacciones adversas en los pacientes con el tratamiento de referencia.

Reacciones Adversas derivadas de los Ensayos Clínicos y de la Experiencia Postcomercialización

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización con Sevoflurano		
Clasificación órgano / sistema	***Frecuencia***	***Reacciones adversas***
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica[1] Reacción anafilactoide Hipersensibilidad[1]
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes No conocida	Somnolencia Mareo Cefalea Convulsión[2 3] Distonía
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes No conocida	Bradicardia Taquicardia Bloqueo auriculoventricular completo Paro cardiaco[4] Prolongación del intervalo QT asociado con *Torsade de Pointes*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Frecuentes	Hipotensión Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Frecuentes No conocida	Tos Trastorno respiratorio Laringoespasmo Broncoespasmo Disnea[1] Sibilancias[1]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Náuseas Vómitos Hipersecreción salivar
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis[1 2]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Insuficiencia hepática[1 2] Necrosis hepática[1 2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Dermatitis de contacto[1] Prurito Rash[1] Hinchazón de la cara[1] Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes No conocida	Escalofríos Pirexia Molestias en el tórax[1] Hipertermia maligna[1 2]
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Glucosa en sangre anormal Prueba de función del hígado anormal[5] Recuento de leucocitos en sangre anormal Aumento de flúor[1]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hipotermia

[1] Ver sección 4.8 – Descripción de reacciones adversas seleccionadas
[2] Ver sección 4.4
[3] Ver sección 4.8 – Población pediátrica
[4] Muy raramente ha habido informes postcomercialización de paro cardiaco en el ajuste del uso de sevoflurano.
[5] Se han notificado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de la función hepática con sevoflurano y los agentes de referencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pueden aparecer aumentos transitorios de los niveles de flúor inorgánico en el suero durante y después de la anestesia con sevoflurano. Las concentraciones de flúor inorgánico alcanzan generalmente su máximo en las dos horas siguientes a la finalización de la anestesia con sevoflurano y vuelven a los niveles pre-operatorios dentro de las 48 horas siguientes. En los ensayos clínicos, las concentraciones elevadas de flúor no se asociaron con el deterioro de la función renal.

Existen escasos informes de hepatitis postoperatoria. Además, raramente ha habido informes postcomercialización de insuficiencia hepática y necrosis hepática asociados al empleo de anestésicos volátiles potentes, incluyendo sevoflurano. Sin embargo, la incidencia real y la relación de sevoflurano con estos acontecimientos no puede ser establecida con certeza (ver sección 4.4).

Se han recibido escasos informes de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis de contacto, rash, disnea, sibilancias, molestias en el tórax, hinchazón de la cara o reacción anafiláctica), particularmente en asociación con la exposición profesional de larga duración a los anestésicos inhalados, incluyendo sevoflurano.

En individuos sensibles, los anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, produciendo una demanda muy alta de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El empleo de sevoflurano se ha asociado con las convulsiones. Muchas de éstas han aparecido en niños desde los 2 años de edad y en jóvenes, la mayoría de los cuales no tenían predisposición a los factores de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

riesgo. Debe realizarse un juicio clínico previo sobre el empleo de sevoflurano en pacientes que puedan tener riesgo de convulsiones (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis aparente debe realizarse lo siguiente: interrumpir la administración de sevoflurano, establecer una vía aérea, iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener una función cardiovascular adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ANESTÉSICOS GENERALES: hidrocarburos halogenados
Código ATC N01A B08.

En distintas especies animales, incluido el hombre, sevoflurano ha demostrado ser un agente de acción rápida y no irritante. Se ha asociado con una suave y rápida perdida de conocimiento durante la inducción a la anestesia por inhalación y una rápida recuperación cuando se interrumpe la administración.

La inducción va acompañada de mínima excitación o signos de irritación de las vías respiratorias superiores y no se observó evidencia de secreciones traqueobronquiales, ni estimulación del sistema nervioso central.

En estudios con niños en los que se ha realizado inducción por inhalación, se ha comprobado que la incidencia de tos fue estadísticamente menor con sevoflurano que con halotano.

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

En estudios clínicos se observó que la incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica fue comparable entre el grupo de sevoflurano e isoflurano.

Tanto en estudios clínicos como en estudios con animales se observó que los cambios en parámetros neurohemodinámicos (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral y su velocidad, tasa de oxígeno metabólico cerebral y presión de perfusión cerebral) fueron comparables en el grupo de sevoflurano y de isoflurano. Sevoflurano ejerce un efecto mínimo en la presión intracraneal y previene la respuesta al CO_2.

Sevoflurano no afecta la función renal, incluso cuando hay una exposición prolongada al anestésico de hasta unas 9 horas.

Concentración Alveolar Mínima (CAM)
La concentración alveolar mínima es la concentración a la que el 50% de la población investigada no se mueve en respuesta a un estímulo de incisión en la piel. Para ver cuál es esta concentración en los distintos grupos de edades consultar "Posología".

La CAM para sevoflurano en oxígeno es del 2,05% para un adulto de 40 años. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye con la edad y con la incorporación de óxido nitroso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Solubilidad
La baja solubilidad de sevoflurano en sangre sugiere que las concentraciones alveolares deberían aumentar rápidamente después de la inducción y descender rápidamente después de suprimir la inhalación del fármaco. Esto se confirmó en un estudio clínico donde se midieron las concentraciones inspiradas y las concentraciones tele-espiratorias de los anestésicos halogenados (F_I y F_A). El valor de F_A/F_I (inducción) a los 30 minutos fue 0,85 para sevoflurano y 0,73 para isoflurano. En todos los momentos la inducción fue más rápida para sevoflurano que para isoflurano. El valor de FA/FAO (lavado) a los 5 minutos fue 0,15 para sevoflurano y 0,22 para isoflurano.

Distribución

Los efectos de sevoflurano sobre el desplazamiento de fármacos de su unión a proteínas, no se han estudiado. *In vitro*, se ha visto que otros anestésicos fluorados desplazan de su unión a proteínas a otros medicamentos. Los efectos clínicos de esto son desconocidos. Los estudios clínicos no han demostrado efectos desfavorables cuando se administra sevoflurano en pacientes tratados con medicamentos que se unen altamente y tienen un volumen de distribución pequeño (como fenitoína).

Metabolismo o Biotransformación

La rápida eliminación pulmonar de sevoflurano, minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada. En humanos, <5% del sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 a hexafluoroisopropanol (HFIP) con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o a fragmentos de un carbono). HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta por la orina. No se han identificado otros mecanismos de metabolización del sevoflurano. Es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

Ión fluoruro
Las concentraciones de ión fluoruro dependen de la duración de la anestesia, la concentración de sevoflurano administrado y la composición de la mezcla de gas anestésico.

Los barbitúricos no inducen en el metabolismo de sevoflurano.

Aproximadamente el 7% de los adultos en los que se han evaluado las concentraciones de fluoruro inorgánico durante el desarrollo clínico, mostraron concentraciones mayores que 50 mcM; en ninguno de estos individuos se ha observado un efecto clínico significativo en la función renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de los estudios en perros indican que sevoflurano no produce robo coronario, ni aumenta la isquemia miocárdica preexistente.

En estudios realizados en animales no se han observado modificaciones de la función hepática y renal.

Sevoflurano disminuye el índice metabólico cerebral del oxígeno (CMRO2) de la misma forma que isoflurano. Aproximadamente se observa una reducción del 50% de CMRO2 a concentraciones que se aproximan a 2,0 CAM. Estudios en animales han demostrado que sevoflurano no tiene un efecto significativo en el flujo sanguíneo cerebral.

Sevoflurano suprime significativamente la actividad electroencefalográfica (EEG) de forma comparable a dosis equipotentes de isoflurano en animales. No hay evidencia de que sevoflurano esté asociado con la actividad epileptiforme durante la normocapnia o hipocapnia. A diferencia con enflurano, los intentos para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

provocar actividad en el EEG similar a las convulsiones durante la hipocapnia con estímulos auditivos rítmicos han sido negativos.

El compuesto A y el compuesto B son productos de degradación de sevoflurano.

Estudios en animales han demostrado que no se produce toxicidad grave o irreversible después de una exposición a diversas concentraciones de Compuesto A. **(Concentraciones en ratas de hasta 120 ppm que equivalen a una concentración en humanos de 19,35 ppm**).
En clínica, la mayor concentración de Compuesto A en un circuito de anestesia con lima carbónica como absorbente de CO_2, fue de 15 ppm en niños y 32 ppm en adultos. Sin embargo, se han observado concentraciones de 61 ppm en pacientes unidos a sistemas con Baralyme como absorbente de CO_2. No se conoce el nivel de Compuesto A al que se observa toxicidad en humanos. A pesar de que la exposición a sevoflurano en sistemas de flujo bajo es limitada, no hay evidencia de fallo renal atribuible al Compuesto A.
En clínica, la concentración de Compuesto B que se detectó en un circuito de anestesia no supera 1,5 ppm. La exposición por inhalación a concentraciones de Compuesto B de hasta 2400 ppm (0,24%) durante 3 horas en ratas, no produjo efectos adversos en parámetros renales o histológicos.

No se han realizado estudios de carcinogénesis. En el test Ames no se han observado efectos mutagénicos ni en cultivos de células mamarias aberraciones cromosómicas.

Estudios publicados en animales (incluyendo primates) a dosis que resultan en anestesia de ligera a moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el período de crecimiento rápido del cerebro o sinaptogénesis resulta en pérdida de células en el cerebro en desarrollo, lo que puede estar asociado con deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

Un estudio realizado en ratas macho demostró, comparado con controles, una disminución de la concentración y motilidad espermática así como degeneración testicular después de la exposición crónica a sevoflurano (1 CAMsevoflurano en inhalación durante 7 ó 14 días 2 horas al día); sin embargo no se detectó ningún efecto en la fertilidad en otro estudio en ratas macho donde se administró sevoflurano a concentraciones de hasta 1 CAM a días alternos 3 horas al día desde 64 días antes del apareamiento hasta 7 días después.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

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 calor. Sevoflurano no es corrosivo al acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce niquelado, bronce cromado o aleación de cobre berilio.

La degradación química puede aparecer tras la exposición de anestésicos inhalados al absorbente de CO_2 dentro de la máquina de anestesia. Cuando es usado directamente con absorbentes frescos, la degradación de sevoflurano es mínima y los productos de degradación son indetectables o no tóxicos. La degradación de sevoflurano y la consiguiente formación de productos de degradación se incrementan al aumentar la temperatura del absorbente, con absorbente de CO_2 desecado (especialmente si contiene hidróxido potásico, por ej. Baralyme), al aumentar la concentración de sevoflurano y al disminuir el flujo de gas fresco. Sevoflurano puede sufrir degradación alcalina por dos caminos. El primero produce la pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de éter pentafluoroisopropanil fluorometil (PIFE o más comúnmente conocido como compuesto A). El segundo camino de degradación de sevoflurano ocurre sólo en presencia de absorbentes de CO_2 desecados y conduce a la disociación de sevoflurano en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucuronidado, sufre aclaramiento renal y tiene una toxicidad comparable a sevoflurano. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Tras la exposición a un absorbente altamente desecado, el formaldehído puede degradarse posteriormente en metanol y formato. El formato puede contribuir a la formación de monóxido de carbono en presencia de alta temperatura. El metanol puede reaccionar con el compuesto A para formar el producto con adición metoxi o compuesto B. El compuesto B puede sufrir una nueva eliminación de HF para formar los compuestos C, D y E. Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido potásico (por ej. Baralyme), puede darse la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, compuesto A y quizás algunos de sus productos de degradación, los compuestos B, C y D.

Las concentraciones del Compuesto A aumentan cuando se produce un aumento de la temperatura del absorbente, cuando aumentan las concentraciones de sevoflurano y cuando se produce un descenso del flujo del gas. Cuando se usa cal baritada se producen concentraciones más altas del Compuesto A que cuando se usa cal sodada, por lo que **no se debe utilizar circuitos de cal baritada como absorbente de CO_2 con sevoflurano.**

No son necesarios ajustes en la dosis, ni cambios en la práctica clínica cuando los circuitos se reutilizan ya que se ha demostrado en los ensayos clínicos que la cantidad del compuesto A no es clínicamente significativa y no se le atribuyen efectos adversos.

La exposición a sevoflurano en sistemas de flujo bajo es limitada, aunque no existe evidencia de la producción de insuficiencia renal debida al Compuesto A.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

SEVORANE debe conservarse a temperatura ambiente entre 15 y 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases ámbar de naftalato de polietileno de 250 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain, S.L.U.
Avda. de Burgos, 91
28050 MADRID

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.451

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios