

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sevoflurano Piramal 100 % líquido para inhalación del vapor EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sevoflurano 100 %.

Excipiente con efecto conocido: ninguno.

El producto terminado está compuesto solo por el principio activo (ver sección 6.1).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para inhalación del vapor.

Líquido transparente, incoloro y volátil.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y pacientes pediátricos de todas las edades, incluidos neonatos a término (ver sección 4.2 para más detalles según la edad).

4.2. Posología y forma de administración

La premedicación se debe seleccionar de acuerdo con las necesidades individuales del paciente y a criterio del anestesista.

Anestesia quirúrgica:

Sevoflurano se debe administrar mediante un vaporizador especialmente calibrado para usar con Sevoflurano Piramal, de forma que la concentración liberada se pueda controlar con exactitud.

Los valores de la CAM (concentración alveolar mínima) de Sevoflurano descienden con la edad y con la incorporación de protóxido de nitrógeno. La tabla siguiente indica los valores medios de la CAM para diferentes grupos de edad.

Tabla 1. Valores de la CAM para adultos y pacientes pediátricos según la edad		
Edad del paciente (años)	Sevoflurano 100 % líquido para inhalación del vapor en oxígeno	Sevoflurano 100 % líquido para inhalación del vapor en 65 % N ₂ O/35 % O ₂ *
0- 1 meses*	3,3 %	2,0 % **
1-< 6 meses	3,0 %	
6 meses-< 3 años	2,8 %	
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 a término. No se han determinado los valores de CAM en niños prematuros.

** En pacientes pediátricos de 1-3 años se utilizó 60 % N₂O/40 % O₂.

Inducción de la anestesia

La dosis debe individualizarse y valorar los efectos deseados de acuerdo con la edad del paciente y su estado clínico. Puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otros fármacos de inducción por vía intravenosa, seguidos por la inhalación de sevoflurano.

La inducción con sevoflurano puede conseguirse mediante inhalación de 0,5-1,0 % de sevoflurano en oxígeno (O₂) con o sin protóxido de nitrógeno (N₂O), aumentando mediante incrementos de 0,5-1,0 % de sevoflurano, hasta un máximo del 8 % en adultos y en niños hasta que se consiga la profundidad requerida de anestesia.

En adultos, concentraciones inhaladas de sevoflurano de hasta un 5 % normalmente producen anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos. En niños, concentraciones inhaladas de sevoflurano de hasta un 7 % normalmente producen anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos.

Mantenimiento

Los niveles de anestesia quirúrgica se pueden sostener con concentraciones de 0,5-3 % de Sevoflurano con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

Reanimación postanestésica:

Los tiempos de reanimación postanestésica son generalmente cortos tras la anestesia con Sevoflurano. Por lo tanto, los pacientes pueden requerir analgesia postoperatoria anticipada. Cuando se ha detenido toda la administración de anestésico, las vías respiratorias del paciente deben ventilarse con oxígeno al 100% hasta el despertar completo.

Personas de edad avanzada:

La CAM disminuye con la edad. La concentración promedio de Sevoflurano para conseguir un valor de CAM a la edad de 80 años es de aproximadamente el 50 % de la requerida en una persona de 20 años.

Población pediátrica:

Remítase a la Tabla 1 para los valores de la CAM para pacientes pediátricos de acuerdo con la edad cuando se utiliza en oxígeno con o sin el uso concomitante de protóxido de nitrógeno.

Función renal alterada

Debido al pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal superior a 1,5 mg / dl) estudiados, no se ha establecido completamente la seguridad de la administración de sevoflurano en este grupo. Por tanto, sevoflurano debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

Para uso por inhalación. El sevoflurano tiene que ser administrado o bien a través de máscara facial, o bien a través de tubo endotraqueal. Sevoflurano debe ser administrado solamente por personas capacitadas en la administración de anestesia general. Deben estar disponibles de inmediato los medios para el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y reanimación circulatoria. El sevoflurano se debe administrar a través de un vaporizador específicamente calibrado para su uso con sevoflurano, de modo que la concentración liberada pueda ser controlada con exactitud. Si el absorbente de dióxido de carbono pudiera estar desecado, este se debe reemplazar antes de usar sevoflurano. (ver sección 4.4.).

4.3. Contraindicaciones

Sevoflurano no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospecha de sensibilidad al sevoflurano u a otro anestésico halogenado (por ejemplo, antecedentes de disfunción hepática, fiebre o leucocitosis de causa desconocida después de la anestesia con uno de estos fármacos).

El sevoflurano está también contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospechada a hipertermia maligna.

El sevoflurano está contraindicado en pacientes en los que está contraindicada la anestesia general.

Sevoflurano Piramal no debe usarse en pacientes con antecedentes de disfunción hepática inexplicable moderada/grave con ictericia, fiebre o eosinofilia en asociación con anestésicos halogenados.

El sevoflurano no debe usarse en pacientes con antecedentes de hepatitis confirmada debido a un anestésico inhalado halogenado o antecedentes de disfunción hepática inexplicable de moderada a grave con ictericia, fiebre y eosinofilia después de la anestesia con sevoflurano.

El sevoflurano no debe usarse en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospecha de hipertermia maligna.

El sevoflurano está contraindicado en pacientes en los que está contraindicada la anestesia general.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El sevoflurano puede causar depresión respiratoria, que puede aumentar por la premedicación narcótica u otros fármacos causantes de depresión respiratoria. La respiración debe supervisarse y, si fuese necesario, asistirarla.

El sevoflurano debe ser administrado únicamente por personas capacitadas para administrar anestesia general. Deben estar disponibles inmediatamente medios para mantener la permeabilidad de la vía aérea, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y reanimación circulatoria. Todos los pacientes anestesiados con sevoflurano deben ser monitorizados constantemente, incluyendo electrocardiograma (ECG), presión arterial (PA), saturación de oxígeno y cantidad final corriente de dióxido de carbono (CO₂).

La concentración de sevoflurano liberado de un vaporizador debe conocerse con exactitud. Como los anestésicos volátiles difieren en cuanto a sus propiedades físicas, sólo deben utilizarse vaporizadores calibrados específicamente para sevoflurano. La administración de anestesia general debe individualizarse de acuerdo con la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan según se profundiza la anestesia.

Durante el uso de anestésicos inhalados halogenados como el sevoflurano, puede desarrollarse un ritmo de la unión AV en casos aislados, especialmente cuando se ha administrado previamente un fármaco vagolítico como la atropina.

El despertar del delirio es aproximadamente 2-3 veces más común en niños pequeños menores de seis años que en adultos. La agitación al despertar anestesia en niños pequeños se ha informado con mayor frecuencia con anestésicos de despertar corto como sevoflurano en comparación con algunos otros anestésicos con períodos de despertar más prolongados, como propofol y halotano. La emergencia rápida en los niños puede estar asociada con agitación y falta de cooperación (en aproximadamente el 25% de los casos).

Como ocurre con otros anestésicos inhalados halogenados, el sevoflurano tiene un efecto dilatador sobre el sistema arterial coronario y sistémico. Por tanto, el sevoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad coronaria y es importante mantener una hemodinámica normal para evitar la isquemia miocárdica en estos pacientes.

Hipertermia maligna

En pacientes susceptibles de padecer hipertermia maligna, los anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que conlleva un incremento en la demanda de oxígeno y el síndrome conocido como hipertermia maligna. Clínicamente se manifiesta por la hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presión arterial inestable. Algunos de estos indicios no específicos también pueden aparecer durante la anestesia ligera, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En los ensayos clínicos, se notificó un caso de hipertermia maligna. Además, se han notificado casos de hipertermia maligna posteriores a la comercialización. Algunas de estas notificaciones han sido casos mortales.

El tratamiento incluye la interrupción de los agentes desencadenantes (por ejemplo, sevoflurano), la administración intravenosa de dantroleno sódico (consulte la información de prescripción para dantroleno sódico por vía intravenosa para obtener información adicional sobre el manejo del paciente) y la administración de tratamiento complementario. Esta terapia incluye esfuerzos vigorosos para restablecer la temperatura corporal normal, asistencia respiratoria y circulatoria, según indicación, y la gestión de las anomalías de electrolitos-líquido-ácido-base. Más tarde puede aparecer insuficiencia renal, y el flujo de orina debe ser monitorizado y sostenido, si es posible. El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado en raras ocasiones con aumentos de las concentraciones de potasio en suero, que han dado lugar a arritmias cardíacas y la muerte en pacientes pediátricos durante el período posoperatorio.

Hiperpotasemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con casos raros en los niveles séricos de potasio, que se han traducido en arritmias cardíacas y la muerte en pacientes pediátricos durante el período posoperatorio. Los pacientes con enfermedades neuromusculares, tanto latentes como manifiestas, especialmente distrofia muscular de Duchenne, parecen ser los más vulnerables. El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado a la mayoría de estos casos, pero no todos. Estos pacientes también experimentaron un aumento significativo en los niveles de creatina cinasa en suero y, en algunos casos, los cambios en la orina son compatibles con mioglobinuria. A pesar de la similitud con la manifestación de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención temprana y agresiva para tratar la hiperpotasemia y arritmias persistentes, como es la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente. Si se sospecha una enfermedad neuromuscular, se debe realizar una evaluación adicional.

Se han notificado casos aislados de prolongación del intervalo QT, los cuales muy rara vez se asocian con taquicardia helicoidal (en casos excepcionales, mortales). Se debe tener precaución cuando se administra en pacientes sensibles a sevoflurano.

Se notificaron casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener prudencia en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, en los pacientes con trastornos mitocondriales.

Hepático

Se han notificado casos muy raros de disfunción hepática posoperatoria leve, moderada y grave o hepatitis con o sin ictericia de las experiencias posteriores a la comercialización.

Se debe tener en cuenta un juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano en pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes o en tratamiento con medicamentos que se sabe que causan disfunción hepática. En los pacientes que han sufrido una lesión hepática, ictericia, fiebre inexplicable o eosinofilia tras la administración de otros anestésicos inhalados, se recomienda evitar la administración de sevoflurano, si es posible, la anestesia con medicamentos por vía intravenosa o la anestesia regional (ver sección 4.8).

Los pacientes con exposiciones repetidas a los hidrocarburos halogenados, entre los que se incluye el sevoflurano, dentro de un intervalo relativamente corto, pueden tener un mayor riesgo de lesión hepática.

General

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de sevoflurano produce disminuciones de la presión arterial dependientes de la dosis. Una disminución excesiva de la presión arterial puede estar relacionada con la intensidad de la anestesia y, en estos casos, puede corregirse disminuyendo la concentración inhalada de sevoflurano.

Debido a la insolubilidad del sevoflurano en la sangre, pueden producirse cambios hemodinámicos más rápidamente que con algunos otros anestésicos volátiles. Se debe tener especial cuidado al seleccionar la dosis en los pacientes que son hipovolémicos, hipotensos o, de otra manera, hemodinámicamente comprometidos, por ejemplo, debido a los medicamentos concomitantes.

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

Se debe tener precaución cuando se utiliza sevoflurano durante la anestesia obstétrica porque el efecto relajante sobre el útero podría aumentar el riesgo de sangrado uterino (ver sección 4.6).

La recuperación de la anestesia general debe evaluarse cuidadosamente antes de que los pacientes sean dados de alta de la sala de reanimación. Con sevoflurano generalmente se observa un despertar rápido de la anestesia, por lo que puede requerirse una analgesia postoperatoria temprana. Aunque la recuperación de la conciencia después de la administración de sevoflurano generalmente se produce en cuestión de minutos, el impacto en la función intelectual durante dos o tres días después de la anestesia no se ha estudiado.

Al igual que con otros anestésicos, después de la administración pueden darse pequeños cambios en el estado de ánimo durante varios días (ver sección 4.7).

Sustitución de absorbentes de CO2 desecado

La reacción exotérmica entre el sevoflurano y la cal absorbente de CO₂ se refuerza cuando la cal absorbente de CO₂ se seca, por ejemplo, después de un periodo prolongado con la corriente de gas seco sobre la botella con cal absorbente de CO₂. Se han notificado casos raros de calor extremo, humo o fuego espontáneo en el aparato de anestesiarse durante el uso de sevoflurano en conjunción con el uso de absorbente CO₂ desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio (por ejemplo, Baralyme). Un aumento tardío inusual o una disminución inesperada de la concentración inhalada de sevoflurano, comparado con el ajuste del vaporizador, pueden asociarse a un calentamiento excesivo del contenedor de absorbente de CO₂.

Puede producirse una reacción exotérmica, el aumento de la degradación del sevoflurano y productos de degradación cuando el absorbente de CO₂ se deseca, como después de un período prolongado de flujo de gas seco a través de los contenedores de absorbentes de CO₂. Se han observado productos de degradación de sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de un aparato experimental de anestesia con absorbentes de CO₂ desecados y concentraciones máximas de sevoflurano (8 %) durante largos períodos de tiempo (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de anestesia (con hidróxido de sodio que contiene absorbentes) coincidieron con los niveles que se sabe que causan irritación respiratoria leve. Se desconoce la relevancia clínica de los productos de degradación observados bajo este modelo experimental extremo.

Si un profesional sanitario sospecha que el absorbente de CO₂ se ha desecado, este se debe reemplazar antes del uso posterior de los anestésicos volátiles (como sevoflurano). Hay que tener en cuenta que el indicador de color no siempre cambia después que se haya producido la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio significativo del color no debe tomarse como una garantía de una hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ se deben reemplazar de forma periódica, independientemente del estado del color del indicador (ver sección 6.6).

Insuficiencia renal

Aunque los datos de estudios clínicos controlados con caudales bajos son limitados, las conclusiones extraídas de los estudios en pacientes y en animales sugieren que existe un potencial de lesión renal, que se presume es debido al compuesto A. Por lo tanto, el sevoflurano se debe utilizar con precaución en pacientes

con insuficiencia renal. Estudios realizados en animales y en humanos demuestran que el sevoflurano administrado durante más de 2 horas a CAM y a velocidades de flujo del gas fresco de < 2 l/min puede estar asociado a proteinuria y glucosuria. Ver también la sección 5.1.

En algunos estudios en ratas, se ha observado nefrotoxicidad en los animales que han sido expuestos a concentraciones de compuesto A (éter fluorometílico del pentafluoroisopropanol [PIFE]) por encima de lo que habitualmente se observa en la práctica clínica habitual. Se deben contemplar todos los factores que conducen a la exposición del compuesto A en los seres humanos, especialmente la duración de la exposición, el caudal de gas fresco y la concentración de sevoflurano.

La concentración de sevoflurano inspirado y el caudal de gas fresco deben ajustarse para minimizar la exposición al compuesto A. La exposición de sevoflurano no debe superar las 2 horas a CAM con un caudal de 1 a < 2 l/min. No se recomiendan los caudales de gas fresco < 1 l/min.

Se desconoce el mecanismo de toxicidad renal en ratas, y su relevancia en humanos no se ha establecido (ver sección 5.3 para más detalles).

El sevoflurano debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (TFG ≤ 60 ml/min); la función renal se debe controlar después de la operación.

Neurocirugía y deterioro neuromuscular

En los pacientes con riesgo de padecer presión intracraneal elevada, sevoflurano se debe administrar con precaución en combinación con las técnicas para disminuir la presión intracraneal (por ejemplo, hiperventilación).

Convulsiones

Se han notificado casos raros de convulsiones en correlación con el uso de sevoflurano.

El uso de sevoflurano se ha asociado a convulsiones que ocurren en niños y adultos jóvenes, así como en los adultos mayores con y sin factores de predisposición al riesgo.

Es necesario disponer de una opinión clínica antes de utilizar sevoflurano en pacientes con riesgo de padecer convulsiones. En niños, la intensidad de la anestesia debe ser limitada. Un EEG puede permitir optimizar la dosis de sevoflurano y ayudar a evitar el desarrollo de la actividad convulsiva en pacientes con predisposición a las convulsiones (ver *Población pediátrica* de la sección 4.4).

Población pediátrica

El uso de sevoflurano se ha asociado a convulsiones. Puede producirse en niños a partir de los 2 meses de edad y adultos jóvenes, la mayoría de los cuales no tenían factores de predisposición al riesgo. Se debe disponer de una opinión clínica cuando se utiliza sevoflurano en pacientes que pueden estar en riesgo de sufrir convulsiones (ver *Convulsiones* de la sección 4.4).

Se han observado movimientos distónicos en niños (ver sección 4.8).

Síndrome de Down

Se ha informado de una mayor prevalencia y grado de bradicardia en los niños con síndrome de Down durante la inducción con sevoflurano y después de la misma.

La experiencia con exposiciones repetidas al sevoflurano es muy limitada. Sin embargo, no hubo diferencias evidentes en los acontecimientos adversos entre la primera exposición y las siguientes.

El sevoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave. Al igual que otros anestésicos halogenados, sevoflurano puede producir tos durante la inducción.

El sevoflurano puede causar prolongación del intervalo QTc. En la práctica clínica, esto rara vez lleva a taquicardia helicoidal. El sevoflurano se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo, como ancianos y pacientes con diagnóstico de prolongación del intervalo QTc congénito.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El sevoflurano ha demostrado ser seguro y eficaz cuando se administra de forma concomitante con una amplia variedad de fármacos encontrados frecuentemente en situaciones quirúrgicas, tales como fármacos para el sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes

antiinfecciosos, lo que incluye aminoglucósidos, hormonas y sucedáneos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, entre ellos la epinefrina.

Simpaticomiméticos β y simpaticomiméticos α y β

Los simpaticomiméticos β , como la isoprenalina, y los simpaticomiméticos α y β , como la adrenalina y la noradrenalina, se deben utilizar con precaución durante la narcosis con sevoflurano, debido al riesgo de arritmia ventricular. Las dosis de adrenalina y noradrenalina utilizadas para la acción hemostática local, por inyecciones vía subcutánea o gingival, deben limitarse a, por ejemplo, 0,1 mg de epinefrina en 10 minutos o bien 0,3 mg en una hora en los adultos. No se recomienda la administración parenteral de adrenalina y noradrenalina.

Succinilcolina

El uso concomitante de succinilcolina con anestésicos inhalatorios se ha asociado en casos aislados a elevación de los niveles séricos de potasio, que ha producido arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período posoperatorio.

Derivados anfetamínicos

El uso de anfetaminas y derivados, así como la efedrina y sus derivados, puede causar una crisis hipertensiva preoperatoria. Es preferible interrumpir el tratamiento unos días antes de la cirugía.

Inhibidores de la MAO no selectivos

No puede descartarse el riesgo de crisis de síncope intraoperatoria, ya que este trastorno se ha observado con otros anestésicos halogenados inhalatorios. Por lo general, se recomienda interrumpir el tratamiento 2 semanas antes de la intervención.

Antagonistas del calcio

El sevoflurano puede producir hipotensión pronunciada en los pacientes tratados con antagonistas del calcio, en particular los derivados de la dihidropiridina.

Debe tenerse precaución al utilizar antagonistas del calcio junto con anestésicos inhalatorios debido al riesgo de efecto inotrópico negativo aditivo.

Epinefrina/adrenalina

El sevoflurano es similar al isoflurano en cuanto a la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico de la adrenalina administrada exógenamente; la dosis umbral de adrenalina que produce múltiples arritmias ventriculares se ha establecido en 5 microgramos por kg.

Simpaticomiméticos de acción directa

Existe un riesgo de crisis hipertensiva aguda con el uso concomitante de sevoflurano y medicamentos de acción indirecta simpaticomiméticos (anfetaminas, efedrina).

Beta bloqueantes

El sevoflurano puede aumentar los efectos negativos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos de los betabloqueantes (mediante el bloqueo de los mecanismos compensatorios cardiovasculares). Se debe advertir a los pacientes sobre la interrupción de la administración de betabloqueantes y en todo caso se debe evitar la interrupción repentina de la medicación. Se debe informar al anestesista del tratamiento con betabloqueantes.

Verapamilo

Se observó deterioro de la conducción atrioventricular cuando se administraron al mismo tiempo verapamilo y sevoflurano.

Inductores de la CYP2E1

Los medicamentos y los compuestos que aumentan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, como la isoniacida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo del sevoflurano y dar lugar a un aumento significativo en las concentraciones de fluoruro en plasma. El uso concomitante de sevoflurano e isoniacida puede potenciar los efectos hepatotóxicos de la isoniacida. Debido a la posible inducción del metabolismo, el tratamiento con isoniazida debe suspenderse 1 semana antes de la cirugía y no reiniciarse hasta 15 días después de la cirugía.

Hierba de San Juan

Se ha notificado hipotensión intensa y retraso de la anestesia con anestésicos inhalados halogenados en pacientes tratados a largo plazo con la hierba de San Juan (hipérico).

Barbitúricos

La administración de sevoflurano es compatible con los barbitúricos, propofol y otros anestésicos intravenosos utilizados habitualmente. Tras el uso de un anestésico intravenoso pueden requerirse concentraciones más bajas de sevoflurano.

Benzodiacepinas y opioides

Se espera que las benzodiazepinas y opiáceos disminuyan la CAM de sevoflurano de la misma manera que con otros anestésicos inhalados. La administración de sevoflurano es compatible con las benzodiacepinas y opiáceos, como los utilizados habitualmente en la práctica quirúrgica.

Los opioides, como el alfentanilo y el sufentanilo, cuando se combinan con sevoflurano, pueden conducir a una caída sinérgica de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria.

Protóxido de nitrógeno

Al igual que con otros anestésicos volátiles halogenados, la CAM de sevoflurano disminuye cuando se administra en combinación con protóxido de nitrógeno. El equivalente de la CAM se reduce aproximadamente un 50 % en adultos y aproximadamente un 25 % en pacientes pediátricos (ver *Mantenimiento* de la sección 4.2).

Bloqueantes neuromusculares

Como con otros anestésicos inhalados, el sevoflurano afecta tanto a la intensidad como a la duración del bloqueo neuromuscular mediante relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utiliza para complementar la anestesia con alfentanilo-N₂O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes de las dosis de estos relajantes musculares cuando se administran con sevoflurano son similares a los requeridos con isoflurano. No se ha estudiado el efecto del 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 provocar un retraso en la aparición de condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o una relajación muscular inadecuada porque se observa una potenciación de los bloqueantes neuromusculares pocos minutos después de haber comenzado la administración de sevoflurano. La acción de los relajantes musculares no despolarizantes puede antagonizarse con la neostigmina.

Entre las sustancias no despolarizantes, se han estudiado las interacciones de vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de directrices específicas: (1) para la intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes; y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes es probable que se reduzca en comparación con la anestesia N₂O/opioide.

La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe guiarse por la respuesta a la estimulación nerviosa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios llevados a cabo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, solo debe utilizarse sevoflurano durante el embarazo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y expulsión

En un ensayo clínico, se demostró la seguridad de sevoflurano para las madres y los bebés cuando se utiliza como anestesia durante la cesárea. No se ha demostrado la seguridad de sevoflurano en el trabajo de parto y expulsión vaginal. Se debe tener precaución en la anestesia obstétrica debido al efecto relajante del sevoflurano en el útero y el aumento de la hemorragia uterina.

Lactancia

Se desconoce si sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra sevoflurano a madres lactantes.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 1 CAM no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad debido a sevoflurano.

El sevoflurano solo debe utilizarse durante el embarazo si está claramente indicado.

El aumento del riesgo de hemorragia uterina es debido a un efecto de relajación del sevoflurano sobre el útero.

Su uso durante el parto se limita a un pequeño estudio en la cesárea. Los estudios en animales indican que el sevoflurano no es teratógeno.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos (dosis de hasta 1 MAC) no mostraron ningún efecto sobre la capacidad reproductiva masculina y femenina. No se observaron signos de toxicidad fetal en estudios con animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros fármacos, Sevoflurano Piramal puede influir sobre la conducción, como utilizar un vehículo de motor o utilización de maquinaria peligrosa, por verse disminuida durante algún tiempo la capacidad de reacción (ver sección 4.4). No se debe permitir a los pacientes conducir durante un periodo adecuado tras la anestesia con sevoflurano.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Como con todos los anestésicos inhalados potentes, Sevoflurano Piramal puede producir depresión cardiorrespiratoria dependiente de la dosis. La mayoría de las reacciones adversas tienen un grado de gravedad de medio a moderado y son transitorias.

Se han observado con frecuencia náuseas y vómitos en el período posoperatorio, con una incidencia similar a las halladas con otros anestésicos inhalados. Estas reacciones son secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas a la anestesia por inhalación, otras sustancias administradas durante o después de la operación y la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las siguientes:

En pacientes adultos: hipotensión, náuseas y vómitos.

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

en los pacientes pediátricos: agitación, tos, vómitos y náuseas

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Los datos de los acontecimientos adversos proceden de los ensayos clínicos controlados realizados en los Estados Unidos y Europa en más de 3200 pacientes. El tipo, la gravedad y la frecuencia de los acontecimientos adversos en pacientes tratados con sevoflurano fueron comparables a los acontecimientos adversos en pacientes tratados con otros anestésicos inhalados.

Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados a sevoflurano fueron en general náuseas (24 %) y vómitos (17 %). En niños, se produjo con frecuencia agitación (23 %).

En la tabla siguiente se presentan todas las reacciones adversas, al menos asociadas a sevoflurano procedentes de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, clasificadas por órganos del sistema MedDRA, término preferente y frecuencia. Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluidos casos aislados. Las reacciones adversas posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población con una tasa desconocida de la exposición. Por lo tanto, no es posible estimar la incidencia real de los acontecimientos adversos y la frecuencia es «no conocida». El tipo, la gravedad y la frecuencia de las reacciones adversas en pacientes tratados con sevoflurano en ensayos clínicos fueron comparables a las reacciones adversas en pacientes de referencia para la medicación.

Datos de reacciones adversas derivadas de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización

Resumen de las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes en los ensayos clínicos de sevoflurano y la experiencia posterior a la comercialización		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica ¹ Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia Leucocitosis
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agitación
	Poco frecuentes	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia Mareo Cefalea Convulsión ^{2,3} Distonía Aumento de la presión intracraneal
	Frecuencia no conocida	
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Bradicardia
	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular completo Arritmias cardíacas (inclu arritmias ventriculares) Fibrilación auricular Arritmia Extrasístoles ventriculares Extrasístoles supraventriculares Extrasístoles (ventricular, supraventricular, vinculado a bigeminismo) Paro cardíaco ⁴ Fibrilación ventricular Torsades de pointes Taquicardia ventricular Electrocardiograma QT prolongado
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y	Muy frecuentes	Tos

mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio Depresión respiratoria Laringoespasma Obstrucción de las vías respiratorias Edema pulmonar
	Poco frecuentes	Apnea Hipoxia Asma
	Frecuencia no conocida	Broncoespasmo Disnea ¹ Sibilancia ¹ Contención de la respiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos Náuseas
	Frecuentes	Hipersecreción salivar
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Hiperpotasemia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Retención urinaria Glucosuria
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal aguda Nefritis tubulointersticial
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis ^{1,2} Insuficiencia hepática ^{1,2} Necrosis hepática ^{1,2} Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Dermatitis de contacto ¹ Prurito Erupción ¹ Hinchazón de la cara ¹ Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Rigidez muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escalofríos Pirexia
	Frecuencia no conocida	Molestia en el pecho ¹ Hipertermia maligna ^{1,2} Edema
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Glucosa en sangre, anormal Pruebas de función hepática anormal ⁵ Recuento de glóbulos blancos, anormal Aumento de fluoruro en sangre ¹ Aumento de la aspartato-aminotransferasa Aumento de la creatinina sérica Aumento de la alanina-aminotransferasa Aumento de la lactato-aminotransferasa en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones	Frecuentes	Hipotermia

y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
---	--	--

¹ Ver sección 4.8. *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.*

² Ver sección 4.4.

³ Ver sección 4.8. *Población pediátrica.*

⁴ Con posterioridad a la comercialización se ha notificado muy raramente un paro cardíaco en el contexto del uso de sevoflurano.

⁵ Se han notificado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de la función hepática con sevoflurano y fármacos de referencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Pueden producirse aumentos transitorios en las concentraciones séricas de fluoruro inorgánico durante y después de la anestesia con sevoflurano. Las concentraciones de fluoruro inorgánico generalmente alcanzan su punto máximo en las dos horas siguientes al final de la anestesia con sevoflurano y regresan en 48 horas a los niveles preoperatorios. En los ensayos clínicos, la elevación de las concentraciones de flúor no se correlacionó con el deterioro de la función renal.

Existen casos raros de hepatitis posoperatoria. Además, se han notificado casos raros posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática y necrosis hepática asociadas al uso de agentes anestésicos volátiles potentes, incluido el sevoflurano. Sin embargo, la incidencia real y la relación del sevoflurano con estos acontecimientos no se pueden establecer con certeza (ver sección 4.4).

Se han recibido notificaciones de casos raros de hipersensibilidad (incluidos dermatitis de contacto, sarpullido, disnea, sibilancias, molestias en el pecho, hinchazón de la cara, edema palpebral, eritema, urticaria, prurito, broncoespasmo y reacciones anafilácticas o anafilactoides), especialmente en relación con la exposición ocupacional a largo plazo a los agentes anestésicos inhalados, incluido el sevoflurano.

En individuos susceptibles, los anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que conduce a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El uso de sevoflurano se ha correlacionado con convulsiones. Muchas de ellas se han producido en niños y adultos jóvenes a partir de los 2 meses de edad, la mayoría de los cuales no tenían predisposición a factores de riesgo. Varios casos informaron que no hubo medicación concomitante, y al menos uno de los casos se confirmó mediante la electroencefalografía (EEG). Aunque muchos casos fueron crisis convulsivas individuales que se resolvieron espontáneamente o después del tratamiento, también se han notificado casos de convulsiones múltiples. las convulsiones han ocurrido durante la inducción de sevoflurano poco después, durante la reanimación y durante la recuperación posoperatoria hasta un día después de la anestesia. Se debe disponer de una opinión clínica cuando se utiliza sevoflurano en pacientes que tienen riesgo de padecer 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

Los síntomas de sobredosis incluyen depresión respiratoria e insuficiencia circulatoria.

En caso de sobredosificación, se deben tomar las siguientes medidas: interrumpir la administración del medicamento, establecer una vía aérea e iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno puro y mantener una función cardiovascular adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos, generales; hidrocarburos halogenados código ATC: N01 AB08

Los cambios en la concentración inspirada van rápidamente seguidos de cambios en los efectos clínicos de sevoflurano. El sevoflurano es un éter metil isopropílico anestésico inhalado halogenado que produce una fase de inducción y recuperación rápida. La CAM (concentración alveolar mínima) es específica de la edad (ver sección 4.2).

El sevoflurano produce pérdida de la conciencia, supresión reversible del dolor y la actividad motora, disminución de los reflejos autónomos, depresión respiratoria y cardiovascular. Estos efectos dependen de la dosis.

El sevoflurano tiene un coeficiente de reparto sangre/gas bajo (0,65) que conduce a una rápida recuperación de la anestesia.

Efectos cardiovasculares

Como con el resto de los agentes inhalados, sevoflurano produce una depresión de la función cardiovascular dependiente de la dosis. En un estudio con voluntarios, incrementos en la concentración de sevoflurano dieron lugar a una disminución de la presión arterial, pero sin cambios en el ritmo cardíaco. En este estudio, el sevoflurano no alteró las concentraciones plasmáticas de noradrenalina. El sevoflurano produce una sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico de la epinefrina administrada exógenamente. Esta sensibilización es similar a la producida por el isoflurano.

Efectos sobre el sistema nervioso

En pacientes con una presión intracraneal (PIC) normal, sevoflurano tuvo un efecto mínimo en la PIC y conservó la capacidad de respuesta a CO₂. No se ha investigado la seguridad de sevoflurano en pacientes con una PIC elevada. En pacientes con riesgo de aumento de la PIC, sevoflurano debe ser administrado con precaución conjuntamente con maniobras de reducción de la PIC.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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. El valor de FA / FI (lavado) después de 30 minutos para el sevoflurano es 0,85. El valor de FA / FAO (lavado) después de 5 minutos es 0,15.

En humanos se ha observado que menos del 5 % del sevoflurano absorbido es metabolizado y desfluorado a través del citocromo P₄₅₀ (CYP)2E1 en el hígado dando lugar a la producción del hexafluoroisopropanol (HFIP), con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o fragmentos de un carbono). HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta por la orina. La eliminación pulmonar rápida y extensa del sevoflurano minimiza la cantidad disponible para el metabolismo.

El metabolismo de sevoflurano puede aumentar por inductores conocidos de la CYP2E1 (p. ej., la isoniacida y el alcohol), pero no es inducible por los barbitúricos.

Pueden producirse aumentos transitorios en las concentraciones séricas de fluoruro inorgánico durante y después de la anestesia con sevoflurano. Generalmente, las concentraciones máximas de fluoruro

inorgánico se producen en el plazo de 2 horas desde el final de la anestesia con sevoflurano y vuelven en el plazo de 48 horas a los niveles preoperatorios.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre toxicidad de una única dosis y dosis repetidas de sevoflurano no mostraron toxicidad específica en los órganos.

Estudios de reproducción: los estudios sobre fertilidad realizados en ratas indicaron una disminución en las tasas de implantación y gestación después de la exposición repetida a dosis anestésicas. Los estudios de toxicidad del desarrollo realizados en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratógeno. En concentraciones subanestésicas durante la fase perinatal, las ratas mostraron una prolongación de la gestación.

En amplios estudios con sevoflurano sobre mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*, se informó de resultados negativos. No se han realizado 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 no causa ningún síndrome del robo coronario y no agrava una isquemia miocárdica preexistente. En estudios realizados en animales no se han observado modificaciones de la función hepática y renal con sevoflurano.

El sevoflurano disminuye la tasa metabólica cerebral del oxígeno (TMCO₂) de la misma forma que el isoflurano. Aproximadamente se observa una reducción del 50 % de TMCO₂ a concentraciones que se aproximan a 2,0 CAM. Los estudios realizados en animales han demostrado que el sevoflurano no tiene un efecto significativo en el flujo sanguíneo cerebral.

En animales, sevoflurano suprime significativamente la actividad electroencefalográfica (EEG) de forma comparable a dosis equipotentes de isoflurano. No hay evidencia de que sevoflurano esté asociado a la actividad epileptiforme durante la normocapnia o hipocapnia. A diferencia del enflurano, los intentos para provocar actividad en el EEG similar a las convulsiones durante la hipocapnia con estímulos auditivos rítmicos han sido negativos.

Compuesto A: el compuesto A es un producto de degradación del sevoflurano, que se genera en absorbentes de CO₂. Su concentración aumenta normalmente con el aumento de temperatura del absorbente, la concentración de sevoflurano y el descenso del caudal de gas fresco.

Los estudios realizados en ratas han demostrado una dosis y una duración a la exposición dependiente, reversible, nefrotoxicidad (necrosis unicelular de las células del túbulo proximal). Se ha encontrado evidencia de nefrotoxicidad en ratas a 25-50 ppm tras 6 y 12 horas de exposición. Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

Los estudios publicados llevados a cabo en animales (incluidos los primates) con dosis que produjeron una anestesia de ligera a moderada demuestran que el uso de anestésicos durante el período de crecimiento cerebral rápido de sinaptogénesis tiene como resultado una pérdida celular en el cerebro en desarrollo que se puede asociar a deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce la importancia clínica que puedan tener estos hallazgos preclínicos.

En estudios clínicos, la mayor concentración del compuesto A (utilizando cal de sodio como absorbente de CO₂ en el circuito) era 15 ppm en niños y 32 ppm en adultos. Se encontró en los sistemas que se utiliza la cal de sodio como absorbente de CO₂ a concentraciones de hasta 61 ppm. Aunque la experiencia con la anestesia a flujo bajo es limitada, hasta la fecha no hay evidencia de deterioro renal debido al Compuesto A.

Compuesto B: La exposición por inhalación al Compuesto B a concentraciones de hasta 2400 ppm (0,24%) durante tres horas no produjo efectos adversos sobre los parámetros renales o la histología tisular en ratas Wistar.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se encontró ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames y no se indujeron aberraciones cromosómicas en células de mamífero cultivadas. Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 1 CAM no han proporcionado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto debido al sevoflurano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

El sevoflurano es estable cuando se almacena en condiciones normales de luz y temperatura. No se produce una degradación apreciable en presencia de ácidos fuertes o calor. El sevoflurano no es corrosivo para el acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce niquelado, bronce cromado o la aleación de cobre y berilio. Puede aparecer degradación química tras la exposición de anestésicos inhalados al absorbente de CO₂ dentro del aparato de anestesia. Cuando se usa 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 consecuente formación de productos de degradación se incrementan al aumentar la temperatura del absorbente, con absorbente CO₂ desecado (especialmente si contiene hidróxido potásico, p. ej., Baralyme[®]), al aumentar la concentración de sevoflurano y al disminuir el flujo de gas fresco. El sevoflurano puede sufrir degradación alcalina por dos vías. La primera se produce por la pérdida de fluoruro de hidrógeno, con la formación de éter fluorometílico del pentafluoroisopropanol (PIFE o más comúnmente conocido como compuesto A). La segunda vía de degradación de sevoflurano se produce solo en presencia de absorbentes de CO₂ desecados y conduce a la disociación de sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. El HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucuronidado, sufre aclaramiento renal y tiene una toxicidad comparable al 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 metoxi de adición o compuesto B. El compuesto B puede someterse a una nueva eliminación de HF para formar los compuestos C, D y E. Con absorbentes muy desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido potásico (p. 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.

6.3. Periodo de validez

5 años en el caso de los frascos de vidrio ámbar (con o sin un revestimiento exterior de PVC) con tapón de rosca.

3 años en el caso de los frascos de vidrio ámbar con un adaptador integrado, cierre multicomponente.

Una vez abierto, el contenido de la botella debe utilizarse dentro de las 8 semanas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No refrigerar. Mantener el frasco bien cerrado teniendo en cuenta la naturaleza volátil del anestésico. Conservar el frasco en posición vertical.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio tipo III, de color ámbar, de 250 ml (con o sin un revestimiento exterior de PVC), con tapón roscado compuesto por un recubrimiento fenólico negro y un cono interno translúcido de polietileno de baja densidad (PEBD). El frasco lleva un anillo amarillo de PEBD.

O

Frascos de vidrio tipo III, de color ámbar, de 250 ml (sin un revestimiento exterior de PVC), con un adaptador integrado, cierre especial multicomponente (PEAD, goma EPDM, acero inoxidable) unido al frasco con una anilla de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sevoflurano Piramal de debe administrar mediante un vaporizador calibrado específicamente para sevoflurano con sistema de llenado específico para los vaporizadores de sevoflurano u otros sistemas vaporizadores específicos.

Los absorbentes de dióxido de carbono no deben secarse cuando se están administrando los anestésicos inhalados. Algunos anestésicos halogenados pueden interactuar con el absorbente de dióxido de carbono desecado y formar monóxido de carbono. No obstante, para minimizar el riesgo de formación de monóxido de carbono en los circuitos de respiración reutilizables y la posibilidad de aumentar los niveles de carboxihemoglobina, los absorbentes de CO₂ no deben secarse. Raramente se han producido casos de producción de calor, humo y fuego en el aparato de anestesia cuando se usa sevoflurano conjuntamente con absorbente de CO₂ desecado. Si se sospecha que el absorbente de CO₂ se ha desecado, este se debe reemplazar. Se ha detectado que el sevoflurano puede someterse a degradación en presencia de ácidos de Lewis fuertes que pueden formarse sobre las superficies de metal o de vidrio en condiciones duras, y se debe evitar el uso de vaporizadores que contienen tales ácidos de Lewis fuertes, o que pueden formarse bajo condiciones de uso normal. Solo deben usarse los frascos que no desprendan un olor acre.

El remanente que quede en las botellas tras la administración al paciente podría utilizarse durante un periodo de hasta 8 semanas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (planta baja),
2252 TR
Voorschoten
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74985

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre/2012

Fecha de la última revisión: Abril/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>