

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sevoflurano Cadiusun 100 % líquido para inhalación del vapor EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sevoflurano al 100 %.

Excipiente con efecto conocido:

Ninguno

El producto terminado está compuesto sólo de la sustancia activa, 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 niños de todas las edades, entre ellos los recién nacidos a término (ver sección 4.2 para consultar los detalles sobre 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 anestésista.

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. Los valores de la concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano se reducen a medida que aumenta la edad del paciente y con la adición de óxido nitroso. La dosis debe ser individualizada y debe ajustarse al efecto deseado en función de la edad del paciente y del estado clínico. La tabla siguiente indica los valores medios de la CAM para diferentes grupos de edad.

Valores de la CAM para adultos y niños en función de la edad		
Edad del paciente (años)	Sevoflurano al 100 %, líquido para inhalación del vapor en oxígeno	Sevoflurano al 100 %, líquido para inhalación del vapor con N ₂ O al 65 % y O ₂ al 35 %
De 0 a 1 meses*	3,3 %	2,0 %**
De 1 a menos de 6 meses	3,0 %	
De 6 meses a menos de 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 %

*Los neonatos son recién nacidos a término. No se ha determinado la CAM en niños prematuros.

**En niños de 1 a < 3 años se utilizó N₂O al 60 % y O₂ al 40 %.

Inducción de la anestesia

Puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otro fármaco intravenoso de inducción tras la inhalación de sevoflurano.

La inducción con sevoflurano solo puede lograrse por inhalación de sevoflurano al 0,5 %-1,0 % en oxígeno (O₂) con o sin óxido nitroso (N₂O), con incrementos de sevoflurano del 0,5 % al 1 %, hasta llegar como mucho al 8 % en adultos y niños y hasta alcanzar la profundidad necesaria de anestesia.

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

Mantenimiento de la anestesia

La concentración quirúrgica de la anestesia puede mantenerse mediante inhalación de sevoflurano del 0,5 % al 3 % en O₂ con o sin el uso concomitante de óxido nitroso.

Recuperación de la anestesia

Los tiempos de recuperación suelen ser cortos tras la anestesia con sevoflurano. Por lo tanto, puede que los pacientes necesiten un alivio temprano del dolor posoperatorio.

Al igual que con otros fármacos anestésicos inhalatorios halogenados, solo debe repetirse la administración en un período breve si se extreman las precauciones.

Pacientes de edad avanzada:

La CAM disminuye con la edad. La concentración media de sevoflurano para alcanzarla CAM en un paciente de 80 años es aproximadamente el 50 % de la requerida en un paciente de 20 años (consulte la tabla "Influencia de la edad sobre los valores de la CAM de sevoflurano").

Población pediátrica:

Remítase a la tabla anterior 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.

Insuficiencia renal

Dado el reducido número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal superior a 133 µmol/l) estudiado, no se ha establecido por completo la seguridad de la administración de sevoflurano a este grupo de pacientes. Por tanto, el sevoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En algunos estudios con ratas, se observó nefrotoxicidad en ejemplares expuestos a concentraciones del compuesto A (pentafluoroisopropanil-fluorometil-éter, PIFE) que superaban las que se observan habitualmente en la práctica clínica habitual. El mecanismo de esta toxicidad renal en ratas se desconoce y no se ha establecido su importancia en los seres humanos (ver sección 5.3). Se recomienda efectuar un seguimiento posoperatorio de la función renal en los pacientes con trastornos renales.

Forma de administración

Vía inhalatoria. El sevoflurano debe administrarse a través de una máscara o una cánula endotraqueal. Este medicamento solo debe ser administrado por personal con formación en la administración de anestesia general. Es preciso disponer de inmediato de las instalaciones adecuadas para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias e instaurar la respiración asistida y la reanimación cardiopulmonar. 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. Si existe la posibilidad de que el absorbente de dióxido de carbono se deseeque, debe sustituirse antes de utilizar el sevoflurano (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

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

El sevoflurano también está contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética presunta o confirmada a la hipertermia maligna.

El sevoflurano no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad confirmada al sevoflurano o a otros anestésicos halogenados.

El sevoflurano no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática esencial moderada o grave con ictericia, fiebre o eosinofilia asociadas a los anestésicos halogenados.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan a medida que se incrementa la profundidad de la anestesia.

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, así como reanimación circulatoria. Todos los pacientes anestesiados con sevoflurano deben ser monitorizados constantemente, incluyendo electrocardiograma (ECG), presión arterial (PA), saturación de oxígeno y cantidad de flujo final de dióxido de carbono (CO₂).

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de sevoflurano provoca disminuciones de la presión arterial dependientes de la dosis. La profundidad de la anestesia puede asociarse a una reducción excesiva de la presión arterial y, en estos casos, es posible corregirla reduciendo la concentración inspirada de sevoflurano.

El delirio al despertar es aproximadamente 2-3 veces más común en niños pequeños menores de seis años que en adultos. Con mayor frecuencia se ha informado agitación al despertar de la anestesia en niños pequeños, con anestésicos de corta recuperación tales como sevoflurano, en comparación con algunos otros anestésicos con períodos de recuperación más prolongados, tales como propofol y halotano.

Al igual que con todos los anestésicos, debe tenerse especial precaución al seleccionar la dosis de los pacientes hipovolémicos, hipotensos o debilitados.

Al igual que con todos los anestésicos, es importante mantener la estabilidad hemodinámica para evitar la isquemia de miocardio en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

En pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal, el sevoflurano debe administrarse con precaución en conjunción con técnicas para reducir la presión intracraneal (p. ej. la hiperventilación).

Es preciso actuar con prudencia cuando se utiliza el sevoflurano durante la anestesia obstétrica porque el efecto relajante sobre el útero puede aumentar el riesgo de sufrir hemorragia uterina (ver sección 4.6).

Hipertermia maligna:

En individuos susceptibles, los anestésicos inhalatorios potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que deriva en una gran demanda de oxígeno y en 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. El

tratamiento abarca la interrupción de la administración de los fármacos desencadenantes (p. ej. el sevoflurano), la administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación de un tratamiento paliativo. La insuficiencia renal puede aparecer después y debe hacerse un seguimiento del flujo de orina y, si es posible, mantenerlo.

En los ensayos clínicos, se notificó un caso de hipertermia maligna. Además, se han notificado casos de hipertermia maligna posteriores a la comercialización. Algunos de estos informes han sido casos mortales.

El uso de anestésicos inhalatorios se ha asociado a aumentos muy poco frecuentes de las concentraciones séricas de potasio que, en los niños, han provocado arritmias cardíacas y la muerte durante el período posoperatorio. Este estado se ha descrito en pacientes con trastornos neuromusculares tanto latentes como patentes, concretamente la distrofia muscular de Duchenne. La mayoría de los casos se han asociado al uso de suxametonio, aunque no a todos. Estos pacientes mostraron signos de lesiones musculares con aumento de la creatinina-cinasa sérica y mioglobulinuria. Estos pacientes **no presentaron** los signos típicos de la hipertermia maligna, como rigidez muscular, aumento rápido de la temperatura corporal o aumento del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono. Se recomienda aplicar un tratamiento rápido e intensivo para la hiperpotasemia y las arritmias. Está indicado efectuar una valoración ulterior para detectar una posible enfermedad neuromuscular latente.

Se han notificado casos aislados de arritmia ventricular en niños con enfermedad de Pompe.

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. 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 secciones 4.3 y 4.8). Los pacientes que se expongan repetidamente y en intervalos relativamente cortos a hidrocarburos halogenados, entre ellos el sevoflurano, pueden tener más riesgo de sufrir lesiones hepáticas.

Dado el reducido número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal superior a 133 $\mu\text{mol/l}$) estudiado, no se ha establecido por completo la seguridad de la administración de sevoflurano a este grupo de pacientes. Por tanto, el sevoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En algunos estudios con ratas, se observó nefrotoxicidad en ejemplares expuestos a concentraciones del compuesto A (pentafluoroisopropenil-fluorometil-éter, PIFE) que superaban las que se observan habitualmente en la práctica clínica habitual. El mecanismo de esta toxicidad renal en ratas se desconoce y no se ha establecido su importancia en los seres humanos (ver sección 5.3). Se recomienda efectuar un seguimiento posoperatorio de la función renal en los pacientes con trastornos renales.

El uso del sevoflurano se ha asociado a la aparición de convulsiones en niños y adultos jóvenes, así como en adultos de más edad tanto con factores de riesgo predisponentes como sin ellos.

Es necesario efectuar una valoración clínica antes de utilizar el sevoflurano en pacientes con riesgo de convulsiones. En los niños, debe restringirse la profundidad de la anestesia. El EEG puede permitir optimizar la dosis de sevoflurano y evitar la aparición de actividad convulsiva en pacientes con una predisposición a las convulsiones (ver sección 4.8).

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

La recuperación de la anestesia general debe valorarse atentamente antes de dar el alta a los pacientes de la sala de reanimación. Con el sevoflurano normalmente se observa una recuperación rápida de la anestesia, así que tal vez sea preciso aliviar el dolor posoperatorio de forma temprana. Una recuperación rápida en los niños puede asociarse a agitación y a que se nieguen a colaborar (aproximadamente en el 25 % de los casos).

La experiencia con la reexposición al sevoflurano es muy escasa. Sin embargo, no se han identificado diferencias obvias en las reacciones adversas entre la primera exposición y las exposiciones posteriores.

El sevoflurano debe emplearse con precaución en pacientes con miastenia grave.

Al igual que otros anestésicos halogenados, este medicamento puede provocar tos durante la inducción de la anestesia. También puede provocar la prolongación del intervalo QTc. En la práctica clínica, esta prolongación deriva en taquicardias ventriculares en entorchado en casos muy raros. Este fármaco debe administrarse con precaución a pacientes con factores de riesgo, como los pacientes de edad avanzada y los que han recibido un diagnóstico de prolongación congénita del intervalo QTc.

Posibles interacciones con absorbentes de CO₂

Puede producirse una reacción exotérmica con degradación de los anestésicos volátiles si el absorbente de dióxido de carbono del vaporizador se deseca tras un período extenso de uso como consecuencia del gas seco que fluye por el circuito. Se han notificado casos raros de calentamiento extremo, humo o combustión espontánea del equipo de anestesia cuando se empleaba sevoflurano en combinación con un absorbente de CO₂ desecado, en especial con los que contienen hidróxido de potasio (p. ej. Baralyme). Un aumento inusualmente diferido o una reducción inesperada de la concentración de sevoflurano inspirada en comparación con la configuración del vaporizador pueden asociarse a un calentamiento excesivo de las cápsulas de absorbente de CO₂.

Se han observado productos de degradación del sevoflurano en el circuito respiratorio de un equipo de anestesia experimental que utilizaba absorbentes de CO₂ desecados y concentraciones máximas de sevoflurano (del 8 %) durante períodos de tiempo prolongados (dos horas). Las concentraciones de formaldehído detectadas en el circuito respiratorio del equipo de anestesia (en el que se usaron absorbentes que contienen hidróxido de sodio) concordaban con las concentraciones que producen irritación respiratoria leve. Se desconoce la importancia clínica de los productos de la degradación observados en este modelo experimental extremo.

Debe tenerse en cuenta que el color del indicador no siempre cambia tras producirse la desecación. Los absorbentes de CO₂ deben sustituirse regularmente, con independencia de su estado. Si un profesional sanitario sospecha que el absorbente de dióxido de carbono se ha desecado, debe cambiarlo antes de usar anestésicos volátiles de nuevo (como el sevoflurano).

Durante el uso de anestésicos halogenados por inhalación tales sevoflurano, se ha observado un ritmo de la unión auriculoventricular en casos aislados, en especial si se ha administrado anteriormente un vagolítico como la atropina.

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

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. Los pacientes deben saber que la capacidad para realizar actividades que requieren atención mental, como conducir vehículos o maquinaria pesada, puede estar disminuida durante algún tiempo después de la anestesia general (ver sección 4.7).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La acción de los miorelajantes no despolarizantes se ve potenciada por el sevoflurano; por tanto, cuando se administren con este medicamento, debe ajustarse la dosis de los miorelajantes.

El sevoflurano es similar al isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmógeno de la administración de epinefrina.

Los valores de la CAM del sevoflurano descienden al añadir óxido nitroso como se indica en la tabla del efecto de la edad en la CAM del sevoflurano (ver sección 4.2).

Se prevé que las benzodiacepinas y los opiáceos reduzcan la CAM del sevoflurano. Si se administran opiáceos (como el alfentanilo y el sufentanilo) de forma simultánea con el sevoflurano, puede producirse una reducción sinérgica de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria.

Al igual que con otros fármacos, puede ser necesario emplear concentraciones menores de sevoflurano tras utilizar un anestésico intravenoso, como por ejemplo el propofol.

El metabolismo del sevoflurano puede aumentar por causa de los inductores conocidos de la CYP2E1 (p. ej. la isoniazida y el alcohol), pero no se ve inducido por los barbitúricos.

Se han observado aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas de fluoruro después del incremento de la actividad de la CYP2E1.

El sevoflurano puede aumentar los efectos inótrópos, cronótrópos y dromótrópos negativos de los bloqueantes β (mediante la inhibición de los mecanismos cardiovasculares compensatorios).

Es necesario advertir a los pacientes de que no deben interrumpir la administración de los bloqueantes β y de que, en todo caso, debe evitarse la interrupción súbita de estos fármacos. El anestesista tiene que estar al tanto del tratamiento con bloqueantes β .

Los simpaticomiméticos β como la isoprenalina y los agentes alfa y beta-simpaticomiméticos, como la adrenalina y la noradrenalina, se deben utilizar con precaución durante la narcosis con sevoflurano, debido al riesgo potencial de arritmias ventriculares.

Deben reducirse las dosis de epinefrina y norepinefrina utilizadas por su acción hemostática local mediante inyección subcutánea o gingival a, por ejemplo, 0,1 mg de epinefrina a los 10 minutos o a 0,3 mg en una hora en los adultos. No se recomienda la administración parenteral de epinefrina y norepinefrina.

El empleo de isoprenalina se asocia a alteraciones intensas del ritmo cardíaco (aumento de la reactividad cardiovascular), por lo que no se recomienda su administración.

La utilización de anfetaminas y sus derivados, así como de efedrina y sus derivados, puede provocar una crisis hipertensiva preoperatoria. Es preferible interrumpir estos tratamientos unos días antes de la intervención quirúrgica.

Uso simultáneo de inhibidores de la MAO: no puede descartarse el riesgo de colapso intraoperatorio, ya que se ha observado con otros anestésicos inhalatorios halogenados.

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 adrenalina.

El uso concomitante de sevoflurano e isoniazida puede potenciar los efectos hepatotóxicos de la isoniazida. 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 misma.

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.

Antagonistas del calcio

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

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.

Efecto vasodilatador

Sevoflurano tiene un efecto vasodilatador. Por tanto, puede potenciarse el efecto reductor de la tensión arterial de los medicamentos vasodilatadores.

Analgésicos narcóticos

Los efectos de sevoflurano pueden aumentar con el uso de analgésicos narcóticos.

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. Se recomienda administrar aproximadamente entre un tercio y la mitad de la dosis habitual de estas sustancias.

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. La neostigmina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes.

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 N₂O/opiáceos. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe hacerse teniendo en cuenta la respuesta a la estimulación nerviosa.

Cuando se administra para suplementar la anestesia con alfentanilo-N₂O, sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. No se ha estudiado el efecto de sevoflurano sobre la succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

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

Barbitúricos

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han observado signos de toxicidad reproductiva en estudios con animales (ver sección 5.3). No existen suficientes estudios bien controlados de mujeres embarazadas; por lo tanto, no debe utilizarse el sevoflurano durante el embarazo a menos que esté claramente indicado.

Parto

En un ensayo clínico se demostró la seguridad del sevoflurano para las madres y los lactantes cuando se utilizó para inducir la anestesia durante las cesáreas. No se ha demostrado la seguridad del sevoflurano en el período de dilatación y el parto vaginal.

Lactancia

Se desconoce si el sevoflurano se excreta en la leche materna. Es preciso actuar con precaución cuando se administra sevoflurano a una mujer en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios reproductivos llevados a cabo en ratas y conejos con dosis de hasta una vez la CAM no han revelado ninguna alteración en la fertilidad debida al sevoflurano.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros medicamentos, debe advertirse a los pacientes de que la realización de actividades que requieran agilidad mental, como manejar maquinaria peligrosa, puede verse afectada durante algún tiempo después de la aplicación de anestesia general.

No debe permitirse a los pacientes conducir durante un tiempo prudencial después de la anestesia con sevoflurano.

4.8. Reacciones adversas

Al igual que todos los anestésicos inhalatorios potentes, el sevoflurano puede provocar depresión cardiorrespiratoria dependiente de la dosis. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada y su duración es transitoria. En el período posoperatorio se ven con frecuencia náuseas y vómitos con una incidencia similar a la detectada con otros anestésicos inhalatorios. Los efectos son secuelas frecuentes de la intervención quirúrgica y la anestesia general que pueden deberse al anestésico inhalatorio, a otros fármacos administrados en el período intraoperatorio o posoperatorio y a la respuesta del paciente a la intervención quirúrgica.

Los datos sobre reacciones adversas proceden de ensayos clínicos controlados realizados en los EE. UU. y en Europa con más de 3200 pacientes. El tipo, la gravedad y la frecuencia de las reacciones adversas de los pacientes tratados con sevoflurano fueron comparables a los de las reacciones adversas detectadas en pacientes tratados con otros anestésicos inhalatorios.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al sevoflurano en general fueron las náuseas (el 24 %) y los vómitos (el 17 %). En los niños se presentó agitación con frecuencia (en el 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 y sistemas según MedDRA, término de preferencia y frecuencia. Se aplicarán 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Poscomercialización

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 farmacológicas más frecuentes en los ensayos clínicos de sevoflurano y la experiencia posterior a la comercialización		
Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucocitopenia Leucocitosis
Trastornos psiquiátricos	Muy Frecuentes	Agitación
	Poco frecuentes	Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia Mareo Cefalea Convulsión ^{2,3}
	No conocida	Distonía Aumento de la presión intracraneal
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Bradicardia
	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular completo Arritmias cardíacas (incluyendo arritmias ventriculares), Fibrilación auricular Arritmia Extrasístoles ventriculares
	No conocida	Extrasístoles supraventriculares Extrasístoles (ventricular, supra-ventricular, 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 mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Trastorno respiratorio Depresión respiratoria Laringoespasmo Obstrucción de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Edema pulmonar
	No conocida	Apnea Hipoxia Asma Broncoespasmo Disnea ¹ Sibilancia ¹ Contención de la respiración

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Vómitos
	Frecuentes	Hipersecreción salival
	No conocida	Pancreatitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Hiperpotasemia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Retención urinaria Glucosuria
	No conocida	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escalofríos Pirexia
	No conocida	Molestias en el tórax ¹ Hipertermia maligna ^{1,2} Edema
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Glucosa anormal en sangre Prueba anormal de la función hepática ⁵ Recuento anormal de leucocitos Aspartato-aminotransferasa elevada Aumento del fluoruro en la sangre ¹
	Poco frecuentes	Aumento de la creatinina sérica Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica ¹ Reacción anafilactoide Hipersensibilidad ¹
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis ^{1,2} Insuficiencia hepática ^{1,2} Necrosis hepática ^{1,2} Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Prurito Erupción ¹ Urticaria Dermatitis de contacto ¹ Hinchazón de cara ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Rigidez muscular
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Hipotermia

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

²Ver sección 4.4.

³Ver sección 4.8 – Población pediátrica.

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

⁵Se han notificado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de función hepática con sevoflurano y fármacos 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 uso de sevoflurano se ha correlacionado con convulsiones. Muchas de ellas han ocurrido 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 reportado 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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis abarcan depresión respiratoria e insuficiencia circulatoria. En caso de sobredosis, deben tomarse las siguientes medidas: suspender la administración del fármaco, instaurar una vía respiratoria permeable, comenzar la respiración asistida o controlada con oxígeno puro y mantener una función cardiovascular suficiente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hidrocarburos halogenados: Sevoflurano, código ATC: N01AB08

Tras modificar la concentración inspirada se producen rápidamente cambios en los efectos clínicos del sevoflurano. 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).

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.

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

Efectos cardiovasculares

Al igual que con otros fármacos inhalatorios, el sevoflurano deprime la función cardiovascular en un grado dependiente de la dosis. En un estudio con voluntarios sanos, los incrementos de la concentración de sevoflurano derivaron en una reducción de la presión arterial media, pero no se detectó ninguna alteración en la frecuencia cardíaca. En este estudio, el sevoflurano no alteró las concentraciones plasmáticas de noradrenalina.

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 en el sistema nervioso

En pacientes con una presión intracraneal normal (PIC), el sevoflurano mostró un efecto mínimo en la PIC y mantuvo la sensibilidad al CO₂. No se ha investigado la seguridad del sevoflurano en pacientes con una PIC elevada. En los pacientes con riesgo de aumento de la PIC, el sevoflurano debe administrarse con precaución y en asociación con maniobras para reducir la PIC.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La escasa solubilidad sanguínea del sevoflurano deriva en concentraciones alveolares que aumentan rápidamente tras la inducción y se reducen enseguida tras suspender la administración del fármaco inhalatorio.

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.

Biotransformación y eliminación

La rápida eliminación pulmonar de sevoflurano, minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada.

Los seres humanos metabolizan menos del 5 % de la dosis absorbida. La eliminación pulmonar rápida y extensa del sevoflurano minimiza la cantidad de anestésico disponible para su metabolización. El sevoflurano se desflora a través de la enzima CYP2E1 del citocromo P-450, lo que deriva en la producción de hexafluoroisopropanol (HFIP) y la liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o de un fragmento monocarbonado). Luego, el HFIP se conjuga inmediatamente con ácido glucurónico y se excreta en la orina.

El metabolismo del sevoflurano puede aumentar por causa de los inductores conocidos de la CYP2E1 (p. ej. la isoniazida y el alcohol), pero no se ve inducido por los barbitúricos.

Pueden producirse aumentos transitorios en las concentraciones séricas de fluoruro inorgánico durante y después de la anestesia con sevoflurano. Las concentraciones de fluoruro inorgánico suelen presentar

valores máximos a las dos horas del final de la anestesia con sevoflurano y vuelven a los valores preoperatorios normales tras 48 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales han demostrado que la circulación hepática y renal se mantiene adecuadamente con el sevoflurano.

El sevoflurano reduce el índice metabólico cerebral del oxígeno (IMCO₂) de forma análoga a la que se observa con el isoflurano. Se ha detectado una reducción de aproximadamente el 50 % del IMCO₂ en concentraciones que alcanzan las 2,0 veces la CAM. Los estudios en animales han demostrado que el sevoflurano no ejerce ningún efecto significativo en el riego sanguíneo cerebral.

Administrado a animales, el sevoflurano inhibe de forma significativa la actividad electroencefalográfica (EEG) en un grado comparable a dosis equipotentes de isoflurano. No hay datos de que el sevoflurano se asocie a actividad epileptiforme durante la normocapnia o la hipocapnia. Al contrario de lo que ocurre con el enflurano, las tentativas de provocar una actividad epileptiforme en el EEG durante la hipocapnia mediante estímulos auditivos rítmicos han resultado infructuosas.

El compuesto A presentó una nefrotoxicidad mínima en concentraciones de 50 a 114 ppm durante tres horas en una serie de estudios realizados en ratas. La toxicidad se caracterizó por necrosis unicelular esporádica de las células del túbulo proximal. El mecanismo de esta toxicidad renal en ratas se desconoce y no se ha establecido su importancia en los seres humanos. Se prevé que los umbrales humanos comparables de la nefrotoxicidad asociada al compuesto A se encuentren entre las 150 y las 200 ppm. Las concentraciones de compuesto A observadas en la práctica clínica habitual son de 19 ppm de media en los adultos (con un máximo de 32 ppm) utilizando cal sodada como absorbente de CO₂.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

El sevoflurano es estable si se almacena en condiciones de iluminación ambiental normal. No se produce ninguna degradación discernible del sevoflurano en presencia de ácidos fuertes ni con el calor. El sevoflurano no es corrosivo con el acero inoxidable, el latón, el aluminio, el latón niquelado, el latón cromado o la aleación de cobre-berilio.

Puede producirse la degradación química tras la exposición de los anestésicos inhalatorios al absorbente de CO₂ en el equipo de anestesia. Cuando se utiliza siguiendo las instrucciones, con absorbentes frescos, la degradación del sevoflurano es mínima y los productos de su degradación son indetectables o no presentan toxicidad. La degradación del sevoflurano y la consecuente formación de productos de la degradación se potencian al aumentar la temperatura del absorbente, si se utiliza un absorbente de CO₂ desecado (especialmente los que contienen hidróxido de potasio, como el Baralyme®) y con el incremento de la concentración de sevoflurano y la reducción del flujo de gas fresco. El sevoflurano puede experimentar una degradación alcalina mediante dos vías. La primera deriva de la pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de pentafluoroisopropenil-fluorometil-éter (PIFE, o más conocido como compuesto A). La segunda vía de degradación se produce en presencia de absorbentes de CO₂ desecados y conlleva la

disociación del sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. El HFIP es inactivo, no genotóxico, se glucuronida y se elimina rápidamente y tiene una toxicidad comparable a la del sevoflurano. El formaldehído está presente en los procesos metabólicos normales. Tras la exposición a un absorbente extremadamente desecado, el formaldehído puede degradarse aún más en metanol y formiato. El formiato puede participar en la formación de monóxido de carbono en presencia de temperaturas altas. El metanol puede reaccionar con el compuesto A y formar el subproducto con la adición del grupo metoxi, el compuesto B. El compuesto B puede quedar sometido a una nueva eliminación del HF para formar los compuestos C, D y E. Con absorbentes extremadamente desecados, especialmente los que contienen hidróxido de potasio (p. ej. Baralyme®), puede producirse la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, compuesto A y, quizás, algunos de los productos de su degradación, los compuestos B, C y D.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Se ha comprobado la estabilidad fisicoquímica en uso durante cinco días a una temperatura de 25 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio ámbar de tipo 3 de 250 ml de capacidad con un precinto amarillo en el cuello, sellados con una tapa negra de Poly-Seal™ y protegidos con una película de PET.

El producto envasado se suministra en cajas de 6 frascos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El sevoflurano debe administrarse a través de un vaporizador calibrado específicamente para este medicamento y utilizando un sistema de llenado diseñado para vaporizadores específicos para el sevoflurano u otros sistemas de llenado aptos para vaporizadores de sevoflurano.

No debe permitirse la desecación de los absorbentes de dióxido de carbono cuando se administran anestésicos inhalatorios. Se ha informado de que algunos anestésicos halogenados interactúan con el absorbente de dióxido de carbono seco y forman monóxido de carbono. Sin embargo, con el fin de minimizar el riesgo de formación de monóxido de carbono en los circuitos de reinspiración y la posibilidad de que aumenten las concentraciones de carboxihemoglobina, no debe permitirse que se desequen los absorbentes de CO₂. Se han observado casos raros de producción excesiva de calor, humo y fuego en el equipo de anestesia cuando se utilizó el sevoflurano en conjunción con un absorbente de CO₂ desecado. Si se sospecha que el absorbente de CO₂ está desecado, debe sustituirse.

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

Cadasun Pharma GmbH
Lendersweg 27, 47877 Willich
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79600

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2015

Fecha de la última renovación: Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023