

Prospecto: información para el usuario

Sevoflurano Cadiusun 100 % líquido para inhalación del vapor EFG

sevoflurano

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sevoflurano Cadiusun y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sevoflurano Cadiusun
3. Cómo usar Sevoflurano Cadiusun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sevoflurano Cadiusun
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sevoflurano Cadiusun y para qué se utiliza

Sevoflurano Cadiusun contiene el principio activo sevoflurano, un anestésico general utilizado para las intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos.

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados anestésicos generales, que actúan reduciendo temporalmente la actividad del sistema nervioso central, lo que provoca una ausencia total de sensibilidad en el organismo que abarca pérdida de la conciencia, permitiendo que la intervención quirúrgica se lleve a cabo sin dolor ni sufrimiento. Sevoflurano Cadiusun es un líquido transparente, incoloro y volátil que, cuando se introduce en un equipo de anestesia especial (vaporizador), se convierte en gas. Este gas se mezcla con el oxígeno que respirará. Una vez inspirado (inhalado), el sevoflurano induce un sueño profundo y sin dolor (anestesia general) en los adultos y los niños.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sevoflurano Cadiusun

El sevoflurano solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con una formación adecuada en la administración de la anestesia general bajo la supervisión de un anestesista o por parte de un anestesista.

No use Sevoflurano Cadiusun:

- si es alérgico al sevoflurano o a otros anestésicos similares.
- si usted o alguien de su familia tienen predisposición a verse afectados por un trastorno llamado hipertermia maligna (aumento rápido de la temperatura corporal y contracciones musculares intensas) durante la anestesia.
- si ha tenido una reacción adversa tras una anestesia previa con sevoflurano o con anestésicos similares, por ejemplo si ha sufrido problemas hepáticos (como amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos, es decir, ictericia), fiebre o problemas de la sangre.
- Si ha tenido alguna vez prolongación del QT (prolongación de un intervalo de tiempo específico en un ECG) o taquicardia helicoidal (un tipo específico de ritmo cardíaco), que también puede estar asociada a la prolongación del intervalo QT. Se ha sabido que el sevoflurano a veces los causa.
- Si es propenso o corre el riesgo de tener convulsiones (ataques).

- Si padece una enfermedad mitocondrial.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, antes de empezar a usar Sevoflurano Cadiusun:

- Si ha recibido anteriormente un anestésico inhalatorio, especialmente si ha ocurrido más de una vez durante un período corto (uso repetido).
- Si tiene la presión arterial baja.
- Si tiene hipovolemia (si su volumen sanguíneo es bajo) o está débil.
- Si tiene problemas con el funcionamiento de los riñones (alteración de la función renal).
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si tiene una enfermedad de las arterias coronarias.
- Si la presión dentro del cráneo es alta (presión intracraneal), derivada por ejemplo de un traumatismo craneoencefálico o un tumor cerebral.
- Si sufre o ha sufrido problemas de hígado, como hepatitis (inflamación del hígado) o amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).
- Si está recibiendo un tratamiento que puede provocarle problemas de hígado.
- Si se ha confirmado que sufre convulsiones o que tiene riesgo de sufrirlas (crisis epilépticas).
- Si padece una enfermedad neuromuscular, en concreto la distrofia muscular de Duchenne.
- Si sufre cualquier otro trastorno, aparte de los que se asocian a su operación, especialmente algún problema renal o cardíaco, presión arterial baja, cefaleas intensas, náuseas o vómitos o enfermedad de Pompe en los niños.

En el caso raro e imprevisto de que sufra hipertermia maligna (un aumento súbito y peligrosamente alto de la temperatura corporal durante la intervención quirúrgica o poco después), su anestesista (médico) interrumpirá la administración de sevoflurano y recibirá un medicamento (llamado dantroleno) para tratar la hipertermia maligna y otros tratamientos paliativos.

En pacientes sensibles, los anestésicos administrados por inhalación (anestésicos por inhalación) pueden provocar un aumento del estado metabólico (hipermetabólico) de los músculos esqueléticos. Esto conduce a un alto requerimiento de oxígeno de los músculos debido a niveles demasiado altos de CO₂ en la sangre (hipercapnia). En ese caso, los pacientes pueden experimentar rigidez muscular (rigidez muscular), aumento del ritmo cardíaco (taquicardia), aumento de la respiración (taquipnea), coloración azulada de los labios, la lengua, la piel y las membranas mucosas (cianosis), alteraciones del ritmo cardíaco (arritmia), y/o presión arterial inestable.

Informe a su médico o farmacéutico si se encuentra en alguna de estas circunstancias. Puede ser preciso que le sometan a una exploración atenta y que le cambien el tratamiento.

Uso de Sevoflurano Cadiusun con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esta advertencia es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos:

- Anfetaminas (estimulantes) utilizadas para tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o la narcolepsia)
- Medicamentos que afectan al corazón, como la adrenalina o la epinefrina.
- Isoprenalina
- Bloqueantes β o un medicamento llamado verapamilo (para tratar la presión arterial alta y algunos trastornos cardíacos)
- Alcohol

- Barbitúricos (depresores)
- Isoniazida (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- Hierba de San Juan (una planta medicinal que se utiliza para aliviar la depresión)
- Descongestionantes (como la efedrina)
- Tranquilizantes (benzodiazepinas por ejemplo, diazepam, lorazepam): son medicamentos sedantes, que tienen un efecto calmante. Se utilizan cuando uno se siente nervioso, por ejemplo, antes de la cirugía
- Analgésicos potentes como la morfina o la codeína
- Inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO) (un tipo de antidepresivos).
- Relajantes musculares (miorrelajantes) No despolarizantes como por ejemplo, vecuronio, pancuronio, atracurio y despolarizantes, como por ejemplo, succinilcolina): estos medicamentos se utilizan durante la anestesia general para relajar los músculos
- Otros anestésicos, como el óxido nitroso, el propofol, los opiáceos (por ejemplo alfentanilo y sufentanilo), ya que el sevoflurano puede afectar a su funcionamiento si se administran al mismo tiempo.

Comuníquese a su médico o enfermera si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos sin receta médica. Esto también se aplica a productos medicinales a base de plantas, vitaminas y minerales

Uso de Sevoflurano Cadiusun con alimentos y bebidas

Sevoflurano Cadiusun es un medicamento para inducir y mantener el sueño, para que pueda someterse a cirugía. Debe preguntar a su médico, cirujano o anestésista cuándo y qué puede comer o beber después de despertarse.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe recibir este medicamento si está embarazada a menos que sea esencial.

El sevoflurano puede provocar un aumento de la pérdida de sangre después de operaciones que afecten al útero. Es preciso actuar con precaución cuando se administra este medicamento a mujeres en período de lactancia, ya que se desconoce si se excreta en la leche materna después de la anestesia. Se recomienda a las mujeres que interrumpan la lactancia durante las 48 horas siguientes a la administración de sevoflurano y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Conducción y uso de máquinas

Sevoflurano Cadiusun influye intensamente en su capacidad para conducir y utilizar herramientas. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que su médico le diga que es seguro. Recibir un anestésico puede influir en su estado de alerta durante varios días. Esto puede afectar a su capacidad para llevar a cabo tareas que requieren vigilancia mental.

Pregunte a su anestésista cuándo será seguro para usted conducir y utilizar máquinas de nuevo.

3. Cómo usar Sevoflurano Cadiusun

Este medicamento siempre se lo administrará un anestésista con experiencia en intervenciones quirúrgicas en un quirófano o en un hospital. El anestésista decidirá la cantidad de sevoflurano que necesita y cuándo se le administrará.

Inducción del sueño al principio de la anestesia

Este medicamento se produce a partir de sevoflurano líquido que se introduce en un vaporizador diseñado específicamente para ser utilizado con el sevoflurano. Para dormirle, se le pedirá que respire el medicamento a través de una máscara. Sin embargo, en la mayoría de los casos le administrarán otro anestésico mediante inyección para quedarse dormido antes de recibir Sevoflurano Cadiusun.

Mantenimiento del sueño durante la anestesia

Durante la operación, seguirá inhalando este medicamento a través de una máscara bajo la supervisión del anestesista.

Despertar después de la anestesia

Una vez que el anestesista interrumpa la inhalación de este medicamento, despertará a los pocos minutos. En particular, los niños pueden despertarse inquietos. Los niños pequeños menores de seis años tienen más probabilidades de experimentar confusión aguda (delirio) al despertarse de la anestesia. Además, los niños menores de seis años tienen más probabilidades de experimentar agitación/ansiedad al despertarse de la anestesia. Informe a su médico o anestesista si necesita un alivio más profundo del dolor.

Si usa más Sevoflurano Cadiusun del que debe

Este medicamento le será administrado por un profesional sanitario, por lo que no es probable que reciba demasiada cantidad de Sevoflurano Cadiusun. Si recibe más Sevoflurano Cadiusun del que debe, el anestesista tomará todas las medidas oportunas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su anestesista, médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden aparecer durante y después de la operación.

Efectos adversos graves :(pueden ser mortales):

- reacciones de anafilaxia y anafilactoides (ver sección de efectos adversos no conocidos para más información).

Los siguientes efectos adversos de este medicamento son graves y serán tratados durante la operación por el cirujano o el anestesista, cuando sea necesario. Si sufre alguno de estos efectos secundarios después de su operación, solicite asistencia médica inmediatamente.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

- Reacciones alérgicas, que pueden llegar a ser graves, con inflamación de la cara, la lengua y la garganta y dificultad para respirar.
- Aumento rápido de la temperatura corporal (hipertermia maligna), que puede obligar a aplicar cuidados intensivos y llegar a ser mortal. Este trastorno puede ser hereditario.
- Aumento de las concentraciones de potasio en la sangre (hiperpotasemia), que puede derivar en anomalías del ritmo cardíaco y llegar a ser mortal para los niños durante el período posoperatorio. Este efecto se ha observado en pacientes con enfermedades neuromusculares, en concreto la distrofia muscular de Duchenne.

Si sufre alguno de los siguientes efectos secundarios, informe a su médico o enfermero:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Inquietud (agitación) en los niños
- Frecuencia cardíaca baja (bradicardia)
- Presión arterial baja
- Tos
- Náuseas y vómitos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Adormecimiento
- Mareos
- Frecuencia cardíaca alta
- Aumento de la presión arterial
- Trastorno respiratorio
- Obstrucción de vías aéreas
- Respiración lenta y superficial
- Laringoespasma, problemas respiratorios
- Salivación
- Descenso brusco de la temperatura (hipotermia), escalofríos
- Fiebre
- Anomalías en la concentración de azúcar en la sangre, en las pruebas de la función hepática o en el número de glóbulos blancos
- Aumento del fluoruro en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)

- Confusión
- Anomalías en el ritmo cardíaco y de los latidos cardíacos
- Bloqueo AV (un trastorno de la conducción eléctrica del corazón)
- interrupción de la respiración, concentración baja de oxígeno, íquido en los pulmones
- Retención de la orina, glucosa en la orina
- Aumento de las concentraciones de creatinina en sangre (un indicador de que la función renal está alterada), detectada mediante el análisis de una muestra de sangre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Asma
- Reacciones alérgicas como por ejemplo:
 - rupción cutánea
 - Enrojecimiento de la piel
 - Urticaria (ronchas)
 - Picor
 - Hinchazón de los párpados, dificultad para respirar
- Anafilaxia y reacciones anafilactoides. Estas reacciones alérgicas ocurren rápidamente y pueden ser potencialmente mortales. Los síntomas de la anafilaxia incluyen:
 - Angioedema (hinchazón de la piel de la cara, extremidades, labios, lengua o garganta)
 - Dificultades para respirar
- Presión arterial baja
- Urticaria (ronchas)
- Ataques epilépticos
- Movimientos espasmódicos repentinos
- Paro cardíaco

- Calambres de las vías respiratorias
- Dificultad para respirar o sibilancias
- Contención de la respiración
- Falta de aliento
- Reducción de la función hepática o hepatitis (inflamación del hígado), caracterizado por ejemplo, por pérdida de apetito, fiebre, náuseas, vómitos, malestar abdominal, ictericia y orina oscura
- Aumento peligroso de la temperatura corporal
- Molestias en el pecho
- Aumento de la presión dentro del cráneo
- Latido del corazón irregular o palpitaciones
- Inflamación del páncreas
- Aumento de la concentración de potasio en sangre tal como se detecta mediante el análisis de una muestra de sangre
- Rigidez muscular
- Inflamación de los riñones (los síntomas pueden incluir fiebre, confusión o somnolencia, erupción cutánea, hinchazón, más o menos orina de lo normal, y sangre en la orina)
- Hinchazón

A veces, se han observado convulsiones (ataques). Esto puede ocurrir al recibir Sevoflurano Cadiusun o hasta un día más tarde durante la recuperación. Esto ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe, una enfermedad que está presente al nacer, pueden padecer arritmia cardíaca durante la anestesia con sevoflurano.

Las concentraciones de fluoruro en sangre pueden elevarse un poco durante la anestesia e inmediatamente después de la misma, pero no se considera que estos niveles sean perjudiciales y vuelven pronto a la normalidad.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente o a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sevoflurano Cadiusun

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y la caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sevoflurano Cadiusun

El principio activo es sevoflurano al 100 %. No contiene ningún excipiente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Sevoflurano Cadiusun es un líquido transparente, incoloro y volátil.

Se comercializa en 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.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27, 47877 Willich
Alemania

Responsable de la fabricación

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000
Malta

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

NL : Sevofluraan Cadiusun 100% vloeistof voor inhalatiedamp
ES : Sevoflurano Cadiusun 100% Líquido para inhalación del vapor EFG

Fecha de la última revisión de este prospecto: Abril 2023

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.gob.es/>)

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

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 anestesista.

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	Sevoflurano al 100 %, líquido para inhalación del vapor con

	oxígeno	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 alcanzar la 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 $\mu\text{mol/l}$) 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.

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.

El sevoflurano debe ser administrado únicamente por personas capacitadas para administrar anestesia general. Deben estar disponibles inmediatamente todos los 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 flujo final de dióxido de carbono (CO_2).

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 reportado que la 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. Clínicamente se manifiesta por la hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presión arterial 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 nítrico 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 inótrpos, cronótrpos y dromótrpos 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 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.

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
	Muy Frecuentes	Agitación
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Estado confusional
	Frecuentes	Somnolencia Mareo Cefalea Convulsión ^{2,3}
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Distonía Aumento de la presión intracraneal
	Muy frecuentes	Bradicardia
Trastornos cardíacos	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
	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
	Muy frecuentes	Tos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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 preoperatorios 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 Período 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 dessequen 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

Cadíasun 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

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.gob.es/>