

Sevorane®

Sevoflurano

Líquido Anestésico Inhalatorio/
Solución Anestésica Inhalatoria.

Descripción: El Sevoflurano es un agente anestésico líquido no inflamable, administrado por vaporización. Es un derivado fluorado del metil isopropil éter. La denominación química del Sevoflurano es fluoro-metil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, cuyo peso molecular es 200,05 g/mL. El Sevoflurano tiene las siguientes propiedades físicas y químicas:

Tabla 1: Propiedades físicas y químicas del Sevoflurano

Propiedad física/química	Valor
Punto de ebullición a 760 mmHg	58,6°C
Gravedad específica a 20°C	1,520 - 1,525
Presión de vapor (calculada) en mm Hg*	157 mm Hg a 20°C 197 mm Hg a 25°C 317 mm Hg a 36°C
Distribución de coeficientes de partición a 37°C	
• Sangre/gas	0,63 - 0,69
• Agua/gas	0,36
• Aceite de oliva/gas	47,2 - 53,9
• Cerebro/gas	1,15

* Ecuación para la presión de vapor (calculada) en mm Hg

Log₁₀ P_v = A + B/T, Donde: A = 8,086; B = -1726,68; T = °C + 273,16°K (Kelvin)

Tabla 2: Coeficientes de partición componente/gas promedio a 25°C para los polímeros usados comúnmente en aplicaciones médicas

Polímero	Coefficientes de partición componente/gas promedio a 25°C
Caucho conductor	14,0
Caucho butilo	7,7
Cloruro de polivinilo	17,4
Poliétileno	1,3

El Sevoflurano no es inflamable ni explosivo, tal como lo definen los requerimientos de la Comisión Electrotécnica Internacional 601-2-13.

El Sevoflurano se presenta como un líquido claro e incoloro. El Sevoflurano no es pungente (caústico, picante). Es miscible con etanol, éter, cloroformo y benceno de petróleo y es levemente soluble en agua. **Degradación del Sevoflurano:** El Sevoflurano es estable al ser almacenado bajo condiciones de iluminación ambiental normal. No ocurre degradación perceptible en presencia de ácidos fuertes ni de calor. El Sevoflurano no es corrosivo para el acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce recubierto de platino, bronce recubierto de cromo, ni para la aleación cobre-berilio.

Puede ocurrir degradación química bajo exposición de los anestésicos inhalados al absorbente de CO₂ dentro de la máquina de anestesia. Al ser usado directamente con absorbentes frescos, la degradación del Sevoflurano es mínima y los degradantes son indetectables o no son tóxicos.

La degradación del Sevoflurano y la subsiguiente formación del degradante aumenta, al incrementar la temperatura del absorbente, el absorbente de CO₂ desecado (especialmente aquellos con contenido de hidróxido de potasio), incrementó la concentración del Sevoflurano y disminuyó el flujo de gas fresco.

El Sevoflurano puede experimentar degradación alcalina por dos vías. La primera vía de degradación resulta en la pérdida de fluoruro de hidrógeno, con la formación de pentafluoro- isopropil fluorometil éter (PIFE, por sus siglas en inglés, o más comúnmente conocido como "Compuesto A"). La segunda vía de degradación del Sevoflurano ocurre solo en presencia de absorbentes de CO₂ desecados, que lleva a la disociación del Sevoflurano en hexafluoro-isopropanol (HFIP, por sus siglas en inglés) y formaldehído. El HFIP es inactivo, no genotóxico, es rápidamente glucoronado, eliminado y tiene toxicidad comparable a la del Sevoflurano. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Bajo exposición a un absorbente altamente desecado, el formaldehído puede degradarse posteriormente en metanol y formiato. El formiato puede contribuir a la formación de monóxido de carbono en presencia de alta temperatura.

El metanol puede reaccionar con el Compuesto A para formar el producto de adición metoxi, denominado "Compuesto B". El Compuesto B puede experimentar eliminación del HF para formar los Compuestos C, D y E. Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido de potasio, puede ocurrir la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, Compuesto A y quizás algunos de sus degradantes, los Compuestos B, C y D.

Degradación ácida de Lewis: Al menos 300 ppm de agua son adicionados como un inhibidor del ácido de Lewis. No se utilizan otros aditivos ni estabilizantes químicos.

Indicaciones: El Sevoflurano se puede usar para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en adultos y en pacientes pediátricos que deben ser sometidos a cirugías ambulatorias y las que requieren hospitalización.

Posología y Administración:

Premedicación: Debe seleccionarse premedicación según la necesidad del paciente individual y a criterio del anestesiólogo.

Anestesia quirúrgica: Debe conocerse la concentración del Sevoflurano que está siendo liberada de un vaporizador durante la anestesia. Esto puede realizarse usando un vaporizador calibrado específicamente para el Sevoflurano.

Inducción: La dosis debe valorarse e individualizarse para obtener el efecto deseado según la edad y el estado clínico del paciente. Puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otro agente de inducción intravenoso, seguido por la inhalación del Sevoflurano.

Puede lograrse la inducción con el Sevoflurano en oxígeno o en combinación con mezclas de oxígeno-óxido nítrico. Para la inducción de la anestesia, las concentraciones inspiradas de hasta el 8% producen usualmente anestesia quirúrgica en menos de dos minutos, tanto en adultos como en niños.

Mantenimiento: Pueden sostenerse niveles quirúrgicos de anestesia con concentraciones de 0,5 al 3% de Sevoflurano, con o sin el uso simultáneo de óxido nítrico (ver INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO, Oxido nítrico).

Tabla 3: Valores MAC para pacientes adultos y pediátricos, según la edad del paciente

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

(*) Neonatos cuya edad gestacional es a término completo. La MAC en pacientes infantes prematuros no se ha determinado.

En pacientes pediátricos de 1 a <3 años de edad, se usa la siguiente proporción: 60% N₂O/40% O₂

Recuperación: Los tiempos de recuperación son generalmente cortos después de la anestesia con Sevoflurano. Por consiguiente, los pacientes pueden requerir más pronto alivio del dolor postoperatorio.

Anclanos: La concentración mínima alveolar (MAC, por sus siglas en inglés) disminuye al aumentar la edad. La concentración promedio del Sevoflurano para lograr la MAC en un paciente de 80 años de edad es aproximadamente el 50% de la requerida en un paciente de 20 años de edad.

Contraindicaciones: El sevoflurano no debe usarse en pacientes con conocida o sospechosa hipersensibilidad genética a la hipertermia maligna.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con hipertensión.

Sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del Sevoflurano es compatible con las benzodiacepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1: Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de Sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de fluoro en plasma (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Metabolismo y Ion fluoro).

Oxido nítrico: Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la MAC del Sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nítrico. La MAC equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos (ver TOXICOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN, Mantenimiento).

Agentes que producen bloqueo neuromuscular: Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el Sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para suplementar la anestesia con alfetani-N₂O, el Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido por el pancuronio, vecuronio o atracurium.

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con Sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del Sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del Sevoflurano.

En pacientes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronio, pancuronium y atracurium. En ausencia de directrices específicas: (1) para intubación de la anestesia, tiene que reducirse la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, en comparación con la dosis usada en pacientes que reciben anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares no debe ser seguida por la respuesta a la estimulación del nervio.

Se ha observado un deterioro atrioventricular de la conducción al administrar verapamilo y sevoflurano de forma simultánea.

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría B: Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 MAC no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el Sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por consiguiente, el Sevoflurano debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Estudios publicados en animales de algunos fármacos anestésicos / sedantes han reportado efectos adversos en el desarrollo cerebral en los primeros años de vida (ver DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS).

Trabajo de parto y alumbramiento: En un estudio clínico se demostró la seguridad del Sevoflurano en madres e infantes al usar el Sevoflurano para anestesia durante la operación cesárea. La seguridad del Sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza Sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes: Se desconoce si el Sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de Sevoflurano y desechar la leche producida durante este periodo.

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA: Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reacciones adversas: Como ocurre con todos los anestésicos potentes inhalados, el Sevoflurano puede causar depresión respiratoria, dependiente de la dosis. La mayoría de los eventos adversos son de severidad leve o moderada y son transitorios de duración. Se ha observado náusea, vómito y delirio en el periodo postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y de la anestesia general, que pueden deberse al anestésico por inhalación a otros agentes administrados intra-operatoriamente o postoperatoriamente, y a la respuesta del paciente a este procedimiento quirúrgico.

Datos de reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos: Como ocurre con todos los anestésicos potentes inhalados, el Sevoflurano puede causar depresión respiratoria, dependiente de la dosis. La mayoría de los eventos adversos son de severidad leve o moderada y son transitorios de duración. Se ha observado náusea y vómito en el periodo postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y de la anestesia general, que pueden deberse al anestésico por inhalación a otros agentes administrados intra-operatoriamente o postoperatoriamente, y a la respuesta del paciente a este procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente eran las siguientes:

- En pacientes adultos: hipotensión, náusea y vómito;
- En pacientes ancianos: bradicardia, hipotensión y náusea; y
- En pacientes pediátricos: agitación, tos, vómito y náusea.

Todos los eventos de los estudios clínicos, al menos los relacionados posiblemente con el Sevoflurano, son mostrados en la siguiente tabla, por clase de sistema orgánico MedDRA, término preferido y frecuencia.

Se usaron los siguientes grupos de frecuencia: muy común (≥1/10); común (≥1/100 y <1/10); no común (≥1/1000 y <1/100); raros (≥1/10.000 y <1/1000); muy raros (<1/10.000), incluyendo reportes aislados. El tipo, la severidad y la frecuencia de los eventos adversos en los pacientes que recibieron el Sevoflurano, eran comparables con los eventos adversos observados en los pacientes que recibieron el fármaco de referencia.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas más frecuentes observadas con el fármaco, durante estudios clínicos.

Clase de sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Muy común	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Común	Somnolencia Mareos Cefalea
Trastornos cardíacos	Muy común	Bradicardia
	Común	Taquicardia
	Poco común	Bloqueo auriculoventricular completo
	Desconocido	Prolongación del intervalo QT, asociado con Torsade
Trastornos vasculares	Muy común	Hipotensión
	Común	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy común	Tos
	Común	Trastorno respiratorio Laringo-espasmo
Alteraciones gastrointestinales	Muy común	Náusea Vómito
	Común	Hipersecreción de saliva
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Escalofrío Pirexia
Investigaciones	Común	Glucosa en sangre anormal Prueba anormal de la función hepática(*) Recuento anormal de los leucocitos Fluoruro incrementado(**)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Hipotermia

(*) Se han reportado casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de la función hepática con el Sevoflurano y con los agentes de referencia.

(**) Pueden ocurrir incrementos transitorios en los niveles de fluoro inorgánico en suero, durante y después de la anestesia con Sevoflurano. Las concentraciones del fluoro inorgánico, generalmente máximas dentro de dos horas del final de la anestesia con Sevoflurano y retorno dentro de las 48 horas a niveles preoperatorios. En los estudios clínicos, las elevadas concentraciones de fluoro no estuvieron relacionadas con deterioro de la función renal.

Sevoflurano no debe ser usado en pacientes que tengan contraindicada la anestesia general.

Advertencias y precauciones: Sevoflurano puede causar depresión respiratoria, la cual puede ser aumentada por premedicación con narcóticos u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración del paciente y si fuera necesario, debe ser asistida. El Sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Las concentraciones de Sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el Sevoflurano deben ser utilizados.

La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con "torsades de pointes" (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar Sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo Sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando Sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático (ver REACCIONES ADVERSAS). Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Hipertermia maligna: En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el Sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercalexia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipovolemia aguda, hipercalexia e hipovolemia.

En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercadeo de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales. El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo Sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso (consultar la información de prescripción para el dantroleno de sodio intravenoso para información adicional sobre el manejo del paciente) y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

Hipercalcemia perioperatoria: El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso simultáneo de succinilcolina se ha asociado con la mayoría pero no con todos estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y en algunos casos, cambios en la orina consistentes en mioglobinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos ni síntomas de rigidez muscular, ni estado hipermetabólico; se recomendó la intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalcemia y la arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

General: Durante el mantenimiento de la anestesia, aumentar la concentración del Sevoflurano produce disminuciones en la presión sanguínea, dependientes de la dosis. La reducción excesiva en la presión sanguínea puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y en tales instancias puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada del Sevoflurano.

Como ocurre con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. Debe evaluarse cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de la salida de los pacientes de la unidad de cuidado postanestesia.

Aunque la recuperación de la conciencia siguiente a la administración del Sevoflurano ocurre generalmente en el lapso de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia, no se ha estudiado. Como ocurre con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración del Sevoflurano (ver EFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA).

Reemplazo de absorbentes de CO₂ desecados: Se han reportado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso del Sevoflurano, en conjunción con el uso de un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Una elevación inusualmente retardada o declinación inesperada de la concentración inspirada de Sevoflurano, comparada con los ajustes del vaporizador, puede estar asociada con un calentamiento excesivo del frasco del absorbente de CO₂.

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del Sevoflurano y producción de productos de degradación (ver "descripción") al desecarse el absorbente de CO₂, tal como después de un amplio periodo de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de CO₂. Se observaron degradantes del Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de CO₂ desecados y máximas concentraciones de Sevoflurano (8%) por periodos prolongados de tiempo (≥2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contienen hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo. Cuando un clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del Sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación.

Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

Deterioro renal: Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dL), la seguridad de administración del Sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el Sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurociugía: En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el Sevoflurano debe ser administrado cuidadosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

Convulsiones: Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de Sevoflurano (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Uso pediátrico y REACCIONES ADVERSAS).

Uso pediátrico: El uso de Sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra Sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones (ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones del fármaco: Los agentes beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y los agentes alfa y beta-simpaticomiméticos como la adrenalina o noradrenalina deben utilizarse con precaución durante la narcosis con Sevoflurano, debido a un riesgo potencial de crisis durante la operación. Generalmente se no selectivos de la monoamino oxidasa: existe riesgo de crisis durante la operación. Generalmente se recomienda que el tratamiento sea interrumpido dos semanas antes de la cirugía. Sevoflurano puede llevar a una marcada hipotensión en aquellos pacientes que estén en tratamiento con antagonistas de calcio, en particular los derivados dihidropiridínicos. Debe ejercerse precaución cuando se utilicen antagonistas de calcio concomitantemente con anestésicos inhalados, debido al riesgo adicional de un efecto inotrópico negativo. El uso concomitante de succinilcolina con anestésicos inhalados ha sido asociado a incrementos anormales en los niveles de potasio en suero, que han resultado en arritmias cardíacas y la muerte de pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. El Sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de fármacos, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglicósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

Barbitúricos: La administración del Sevoflurano es compatible con barbitúricos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Tabla 5: Resumen de eventos adversos reportados en la experiencia postmercadeo

Sistema/órgano	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmune	<ul style="list-style-type: none">• Reacción anafiláctica***• Reacción anafilactoide• Hipersensibilidad***
Trastornos del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none">• Convulsión• Distonía
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	<ul style="list-style-type: none">• Broncoespasmo• Disnea***• Dificultad al respirar***
Trastornos hepato biliares	<ul style="list-style-type: none">• Hepatitis• Insuficiencia hepática• Necrosis hepática
Alteraciones en la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none">• Erupción cutánea***• Urticaria• Prurito• Dermatitis de contacto***• Hinchazón de la cara***
Trastornos generales y del sitio de administración	<ul style="list-style-type: none">• Hipertermia maligna• Malestar en el pecho***

(***) Pueden estar asociados con reacciones de hipersensibilidad, particularmente en asociación con la exposición ocupacional a largo plazo a agentes anestésicos inhalados.

* Ha habido muy raros reportes postmercadeo de paro cardíaco en el ambiente de uso del Sevoflurano.

Abuso y dependencia del fármaco: Ninguna conocida.

Sobredosis: En el evento de sobredosisificación aparente se deben tomar las siguientes acciones: discontinuar la administración del Sevoflurano, mantener una vía aérea del paciente, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener una adecuada función cardiovascular.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia: En una variedad de especies, incluyendo el hombre, el Sevoflurano ha demostrado ser un agente de acción rápida, no irritante. La administración ha estado asociada con una pérdida de la conciencia suave y rápida durante la inducción por inhalación y por una recuperación rápida después de la discontinuación de la anestesia. Se logra la inducción con un mínimo de excitación o de signos de irritación respiratoria superior, sin evidencia de secreciones excesivas dentro del árbol traqueo-bronquial y sin estimulación del sistema nervioso central. En estudios pediátricos en los que se hizo inducción con máscara, la incidencia de tos fue estadística y significativamente inferior con el Sevoflurano que con el halotano.

Como ocurre con otros anestésicos potentes, administrados por inhalación, el Sevoflurano reduce la función respiratoria y la presión sanguínea de forma relacionada con la dosis. Tanto en el perro como en los humanos, el umbral arritmogénico, inducido por la epinefrina, para el Sevoflurano era comparable con el del isoflurano y más alto que el del halotano. Estudios en perros han demostrado que el Sevoflurano no reduce la perfusión colateral del miocardio. En estudios clínicos, la incidencia de isquemia del miocardio y de infarto del miocardio, en pacientes en riesgo de isquemia del miocardio, era comparable entre el Sevoflurano y el isoflurano.

Estudios animales han mostrado que el flujo sanguíneo regional (por ejemplo, circulaciones hepática, renal y cerebral) es bien mantenido con el Sevoflurano. En estudios con animales (perros, conejos) y en estudios clínicos, los cambios en la neuro-hemodinamia (presión intracraneana, flujo sanguíneo cerebral/velocidad de flujo de la sangre, tasa metabólica cerebral para el oxígeno y presión de perfusión cerebral) eran comparables entre el Sevoflurano y el isoflurano. El Sevoflurano tiene efecto mínimo sobre la presión intracraneana (ICP, por sus siglas en inglés) y mantiene la sensibilidad al CO₂.

El Sevoflurano no afecta la capacidad de concentración renal, aún después de una exposición anestésica prolongada hasta de aproximadamente 9 horas.

Concentración mínima alveolar: La concentración mínima alveolar (MAC, por sus siglas en inglés) es la concentración a la cual el 50% de la población evaluada no se impacta en respuesta a un solo estímulo de incisión de la piel. Para las MAC equivalentes para el Sevoflurano en diferentes grupos de edad, ver la Sección "POSOLÓGIA Y ADMINISTRACION". La MAC del Sevoflurano en oxígeno se estableció en 2,05% para un adulto de 40 años de edad. Como con otros agentes halogenados, la MAC disminuye con la edad y con la adición de óxido nítrico.

Farmacocinética:

Solubilidad: La baja solubilidad del Sevoflurano en sangre sugeriría concentraciones alveolares que deben aumentar rápidamente con inducción y disminuir rápidamente al cesar el agente inhalado. Esto fue confirmado en un estudio clínico donde se midieron las concentraciones de inspiración y la del final de la espiración (F_i y F_e). El valor F_e/F_i (dentro del lavado) a los 30 minutos para el Sevoflurano fue 0,85. El valor F_e/F_i (fuera del lavado) a los 5 minutos era 0,15.

Distribución: No se han investigado los efectos del Sevoflurano sobre el desplazamiento de fármacos en el suero y de las proteínas del tejido. Otros anestésicos volátiles fluorados han mostrado desplazar fármacos del suero y de las proteínas del tejido *in vitro*. El poder clínico de esta situación se desconoce. Los estudios clínicos no han mostrado efectos desfavorables al administrar el Sevoflurano a pacientes que toman fármacos que se ligan ampliamente y que tienen un volumen pequeño de distribución (por ejemplo, la fenitoína).

Metabolismo: La rápida eliminación pulmonar del Sevoflurano minimiza la cantidad de anestésico disponible para el metabolismo. En los humanos <5% del Sevoflurano absorbido es metabolizado a través de la isoforma citocromo P450 2E1 a hexafluoro isopropanol (HFIP, por sus siglas en inglés), con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o a un fragmento de carbono). Una vez formado el HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y es eliminado como un metabolito urinario. No se han identificado otras vías metabólicas para el Sevoflurano. Es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

Ion fluoruro: Las concentraciones del ion fluoruro están influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración del Sevoflurano administrado y la composición de la mezcla del gas anestésico. La desfluoración del Sevoflurano no es inducible con los barbitúricos. Aproximadamente el 7% de los adultos evaluados por concentraciones de fluoruro inorgánico en el Programa Clínico de Abbott, experimentaron concentraciones mayores de 50 mcM; no se observó efecto clínicamente significativo sobre la función renal en alguno de estos individuos (Ver Interacciones del fármaco, Inductores de CYP2E1).

Datos de seguridad preclínica: El Sevoflurano tiene un orden bajo de toxicidad aguda en ratas, ratones, conejos, perros y monos. La inducción de la anestesia es suave y rápida. Sin conflicto, signos de dificultad para respirar, ni otras reacciones indeseables. Las muertes por exposición a concentraciones letales eran debidas a paro respiratorio. La exposición no estuvo asociada con alguna toxicidad específica de órganos, ni con el desarrollo de toxicidad en los animales de laboratorio.

Se anestesiaron 344 ratas Fischer en el lapso de 2 a 3 minutos después del comienzo de la exposición al Sevoflurano (1,4%) hasta por 10 horas. No hubo defectos funcionales, ni morfológicos después de la administración del Sevoflurano. En un estudio de reproducción del Segmento I, el Sevoflurano no tuvo efectos significativos sobre las capacidades reproductivas de los machos ni de las hembras a concentraciones de exposición hasta de 1,0 MAC (2,2%). Los estudios en los Segmentos II y III en ratas indican que el Sevoflurano no es un tóxico de desarrollo selectivo.

Estudios publicados en animales embarazados y juveniles sugieren que el uso de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de NMDA y/o potencian la actividad de GABA durante el periodo de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis puede resultar en pérdida de células neuronales y oligodendroctos en el cerebro en desarrollo y alteraciones en la morfología sináptica y neurogénesis cuando se utiliza durante más de 3 horas. Estos estudios incluyeron agentes anestésicos de una variedad de clases de fármacos. La implicación clínica de estos hallazgos no clínicos está aun por determinar (véase DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS, Seguridad).

Compuesto A: En ratas Wistar la LC₅₀ del Compuesto A era 1050 a 1090 ppm en animales expuestos por una hora y 400 a 420 ppm en animales expuestos por 3 horas (las concentraciones letales promedio eran aproximadamente 1070 y 330 a 490 ppm, respectivamente). En ratas expuestas a 30, 60 ó 120 ppm del Compuesto A, en un estudio de toxicidad crónica de 8 semanas (24 exposiciones, 3 horas/exposición), no se observó evidencia aparente de toxicidad fuera de la pérdida de peso corporal en las hembras, en el último día del estudio.

A las ratas Sprague-Dawley se les administró el "Compuesto A" a través de la exposición por inhalación solo por la nariz en un sistema abierto (25, 50, 100 ó 200 ppm [0,0025 a 0,02%] del Compuesto A). Los grupos control se expusieron al aire. El umbral, al cual se observaron alteraciones reversibles en los parámetros urinarios y clínicos, indicativo de cambios renales (incrementos, dependientes

Puesto que la difusión de los agentes administrados por inhalación en los pequeños roedores es sustancialmente más alta que en los humanos, se esperarían niveles más altos del fármaco, Compuesto A (degradante del Sevoflurano) o del 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoro etileno (BCDFE, por sus siglas en inglés) [degradante/metabolito del halotano] en los roedores. Igualmente, la actividad de la principal enzima (β -liasa) involucrada en la nefrotoxicidad del halo-alqueno es 10 veces mayor en la rata que en los humanos.

Se reportaron aumentos de las concentraciones del Compuesto A al aumentar la temperatura del absorbente, al incrementar las concentraciones del Sevoflurano y al disminuir las velocidades de flujo del gas fresco. Se ha reportado que la concentración del Compuesto A aumenta significativamente con la deshidratación prolongada del Baralyme®. En el ambiente clínico, la concentración más alta del Compuesto A en el circuito de anestesia, con soda lima (cal sodada) como absorbente de CO₂, era 15 ppm en los pacientes pediátricos y 32 ppm en los adultos. No obstante, se observaron concentraciones de 61 ppm en pacientes en quienes se utilizaron sistemas con Baralyme® como absorbente del CO₂. El nivel del Compuesto A al cual ocurre toxicidad en humanos se desconoce. Aunque la exposición al Sevoflurano en los sistemas de flujo bajo es limitada, no hay evidencia de disfunción renal atribuible al Compuesto A.

Compuesto B: En el ambiente clínico, la concentración detectada del Compuesto B en el circuito de anestesia no excedió los 1,5 ppm. La exposición por inhalación al Compuesto B, a concentraciones hasta de 2400 ppm (0,24%) por 3 horas, no produjo efectos adversos sobre los parámetros renales ni sobre la histología del tejido en ratas Wistar.

Carcinogénesis: No se han realizado estudios sobre la carcinogénesis. No se observaron efectos mutagénicos en la prueba de Ames y no se indujeron anomalías del cromosoma en células cultivadas de mamíferos.

Descripción de los estudios clínicos:

Eficacia: Se han realizado numerosos estudios clínicos con el Sevoflurano como el agente anestésico propuesto para pacientes pediátricos y pacientes adultos. Los resultados han mostrado que el Sevoflurano permite una inducción suave y rápida de la anestesia, así como una rápida recuperación de la misma.

El Sevoflurano ha estado asociado con tiempos de inducción más rápidos, así como eventos de recuperación, tales como despertar, respuesta a instrucciones y orientación, más rápidos en comparación con otros fármacos de referencia.

Anestesia en adultos:

Inducción con máscara: En estudios con adultos, en los cuales se hizo inducción de la anestesia con máscara, el Sevoflurano mostró proporcionar una suave y rápida inducción de la anestesia.

Mantenimiento: En 3 estudios realizados con pacientes ambulatorios y 25 estudios con pacientes hospitalizados, que incluyeron 3591 pacientes adultos (2022 pacientes con Sevoflurano, 1196 con isoflurano, 111 con enflurano y 262 con propofol), el Sevoflurano demostró ser un agente efectivo para el mantenimiento de la anestesia.

El Sevoflurano demostró ser un agente apropiado para uso en neurocirugía, en operación cesárea, en pacientes sometidos a cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés) y en pacientes cardíacos en riesgo de isquemia del miocardio.

Anestesia pediátrica:

En dos estudios realizados con pacientes ambulatorios y en 3 estudios con pacientes hospitalizados, que incluyeron 1498 pacientes pediátricos (837 pacientes con Sevoflurano y 661 con halotano), el Sevoflurano demostró ser un agente efectivo para la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

Inducción con máscara: En pacientes pediátricos, en los cuales se hizo inducción de la anestesia con máscara, el tiempo de inducción fue más corto y con poder estadístico y la incidencia de tos fue inferior y con poder estadístico con el Sevoflurano que con el halotano.

Seguridad: Los estudios clínicos fueron realizados en una amplia variedad de poblaciones de pacientes (niños, adultos, ancianos, con insuficiencia renal, con insuficiencia hepática, obesos, pacientes sometidos a cirugía de bypass cardíaco, pacientes tratados con aminoglucósidos o inductores metabólicos, pacientes expuestos a cirugías de repetición, pacientes sometidos a cirugías de ≥ 6 horas de duración). Los resultados de las evaluaciones de los parámetros de laboratorio (por ejemplo, SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, creatinina en suero, BUN), así como también la incidencia de eventos adversos, reportados por el investigador, en relación con la función hepática y renal, demostraron que el Sevoflurano no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la función renal, ni sobre la función hepática, ni exacerbó el deterioro preexistente renal ni hepático (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hepático y REACCIONES ADVERSAS: Estos estudios demostraron también que no hay diferencias con poder estadístico entre el Sevoflurano y los agentes de referencia, en las proporciones de pacientes que mostraban cambios en algún parámetro de la química clínica. El impacto sobre la función renal era comparable entre el Sevoflurano y los fármacos de referencia, entre diferentes tipos de circuitos de anestesia, entre distintas velocidades de flujo y entre pacientes con o sin concentraciones de fluoruro inorgánico ≥ 50 mcM.

La incidencia de disfunción renal fue $<1\%$ tanto para el Sevoflurano (0,17%) como para los fármacos de referencia (0,22%: isoflurano, halotano, enflurano, propofol) en los estudios comparativos. Esta incidencia global es consistente con la de una población quirúrgica general. En todos los casos existía una causa alternativa o una explicación razonable para la disfunción renal.

Pediatría

En algunos estudios publicados en niños han observado déficits cognitivos después de exposiciones repetidas o prolongadas a agentes anestésicos en los primeros años de vida. Estos estudios tienen limitaciones sustanciales y no está claro si los efectos observados se deben a la administración de anestésicos / sedantes u otros factores como la cirugía o la enfermedad subyacente. Además, registros de estudios publicados más recientes no confirmaron estos hallazgos.

Estudios publicados en animales de algunos fármacos anestésicos / sedantes han reportado efectos adversos en el desarrollo cerebral en los primeros años de vida (ver DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS).

Insuficiencia hepática: Durante el desarrollo clínico, el Sevoflurano fue efectivo y bien tolerado al ser usado como agente primario para el mantenimiento de la anestesia, en pacientes con función hepática deteriorada. Clases A y B Child-Pugh y Sevoflurano no exacerbó la insuficiencia hepática preexistente. Para eventos adversos hepáticos observados en la experiencia postcomercialización, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -Hepático y REACCIONES ADVERSAS.

Insuficiencia renal: Se evaluó el Sevoflurano en pacientes con deterioro renal, con niveles de creatinina basal en suero $\geq 1,5$ mg/dL (130 mcM/L). Basados en la incidencia y en la magnitud de los cambios en las concentraciones de la creatinina en suero, el Sevoflurano no produce un deterioro adicional en la función renal.

Presentación comercial del producto: El Sevoflurano se distribuye en frascos color ámbar por 250 mL con tapa piller proof en aluminio con liner de polycoceno, y en frascos color ámbar por 250 mL con tapa quick fill con liner de polietileno.

No todas las presentaciones están disponibles para todos los países.

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por AbbVie S.R.L., Campoverde di Aprilia (Loc. Aprilia), Aprilia (LT), Italia.

Importado y distribuido por:

EN COLOMBIA:

AbbVie SAS,

Bogotá, Colombia.

Venta bajo fórmula médica.

Importado y distribuido en Ecuador por ProjectCorp CIA. LTDA.

Advertencia: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Venta bajo receta médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

CCDS02190617

20062211 2018