



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SEVOFLURANO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INHALATORIA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos generales
Código ATC: N01AB.08

3.1. Farmacodinamia

El Sevoflurano es un anestésico volátil halogenado (éter fluorado) de administración por vía inhalatoria. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, se han planteado diversas ideas entre las que se incluyen: interrupción de la transmisión sináptica normal por interferencia con la liberación de neurotransmisores en el terminal pre-sináptico, activación de los receptores del ácido *gamma*-aminobutírico (GABA), interferencia con la liberación y recaptación de neurotransmisores en los terminales post-sinápticos y alteración de la conductancia iónica posterior a la activación de receptores post-sinápticos por neurotransmisores.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por inhalación el Sevoflurano se absorbe a nivel alveolar y se distribuye sistémicamente generando un efecto anestésico apreciable en menos de 2 minutos.

Un porcentaje inferior al 5% del Sevoflurano absorbido es metabolizado en el hígado por el citocromo P-450 (isoenzima 2E1), mientras el resto (>95%) se elimina inalterado a través de los pulmones. El metabolismo da lugar a hexafluoroisopropanol (HFIP) con liberación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono.

El HFIP formado se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por la orina junto a pequeñas cantidades del fluoruro liberado.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han desarrollado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del Sevoflurano. Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron negativas, al igual que los ensayos de fertilidad.





Embarazo categoría B:

Estudios publicados en animales de algunos fármacos anestésicos / sedantes han reportado efectos adversos en el desarrollo cerebral en los primeros años de vida.

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 período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis puede resultar en pérdida de células neuronas y oligodendrocitos 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 aún por determinarse.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos no mostraron evidencias de teratogenicidad. Sin embargo, en ratas con concentraciones materno-tóxicas se observó peso fetal reducido, osificación lenta, bajo peso de las crías al nacer y retardo del desarrollo post-natal.

4. INDICACIONES

Inducción y mantenimiento de anestesia general.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Se administra por vía inhalatoria con oxígeno o mezcla de oxígeno y óxido nitroso mediante el uso de vaporizadores calibrados específicamente para Sevoflurano.

La dosis debe individualizarse y ajustarse en función del efecto deseado, con base en la edad del paciente y su estado clínico.

Inducción de anestesia:

Adultos y niños: Concentraciones de Sevoflurano de hasta un 5% en adultos o hasta 7% en niños (para una anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos).

Mantenimiento de anestesia:

Adultos y niños: Concentración de 0.5-3% de Sevoflurano.





Los valores de concentración alveolar mínima (CAM) de Sevoflurano, según la edad de los pacientes, son:

Edad del paciente	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en oxígeno (35%) / óxido nitroso (65%)
0 a 1 mes (*)	3.3%	-----
1 a < 6 meses	3.0%	-----
6 meses a < 3 años	2.8%	2,0% (**)
3 a 12 años	2.5%	-----
25 años	2.6%	1.4%
40 años	2.1%	1.1%
60 años	1.7%	0.9%
80 años	1.4%	0.7%

(*): Sólo neonatos a término. No incluye prematuros.

(**): En niños de 1 a < 3 años se usó oxígeno (40%) / óxido nitroso (60%)

5.2. Dosis máxima diaria

No aplicable

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Ancianos: La CAM de Sevoflurano disminuye con la edad. En pacientes de 80 años la concentración promedio de Sevoflurano para lograr la CAM es aproximadamente el 50% de la requerida en un paciente de 20 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar mediante vaporizadores calibrados que generen una concentración predecible de Sevoflurano con elevado nivel de precisión.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)





Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Recuento de glóbulos blancos anormal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómito.

Frecuencia no conocida: Salivación incrementada, pancreatitis.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Pruebas de función hepática alteradas.

Frecuencia no conocida: Falla hepática, ictericia, hepatitis, necrosis hepática.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperpotasemia.

Poco frecuentes: Glicemia alterada.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumentos de creatinina sérica.

Frecuencia no conocida: Nefritis túbulo-intersticial.

Trastornos cardiovasculares

Muy frecuentes: Bradicardia, hipotensión.

Frecuentes: Taquicardia, hipertensión.

Poco frecuentes: Bloqueo aurículo-ventricular, arritmias cardíacas (incluyendo arritmias ventriculares), fibrilación auricular, extrasístole ventricular, extrasístole supraventricular, bigeminismo.

Frecuencia no conocida: Paro cardíaco, fibrilación ventricular, prolongación del intervalo QT, torsión de puntas (*torsades de pointes*), taquicardia ventricular.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Agitación.

Frecuentes: Somnolencia.

Poco frecuentes: Confusión.

Frecuencia no conocida: Mareo, dolor de cabeza, convulsiones, distonía, aumento de presión intracraneal.

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: Tos.

Frecuentes: Depresión respiratoria, laringoespasma, obstrucción de la vía aérea.





Poco frecuentes: Asma, apnea, hipoxia.
Frecuencia no conocida: Disnea, sibilancias, broncoespasmo.

Trastornos músculo-esqueléticos

Frecuencia no conocida: Rigidez muscular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Dermatitis de contacto, erupción, prurito, urticaria, hinchazón de la cara.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides, reacciones anafilácticas.

Trastornos generales

Frecuentes: Hipotermia, escalofríos.

Poco frecuentes: Aumentos de fluoruro en sangre.

Frecuencia no conocida: Pirexia, molestias en el pecho, hipertermia maligna, edema.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El Sevoflurano incrementa la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular causado por relajantes musculares no despolarizantes, como pancuronio, vecuronio, atracurio y similares. El efecto sobre la succinilcolina (relajante despolarizante) no ha sido estudiado.

El uso simultáneo de Sevoflurano y simpatomiméticos de acción indirecta (como anfetaminas o efedrina) puede predisponer al paciente a hipertensión perioperatoria. Su co-administración con epinefrina (adrenalina) aumenta el riesgo de arritmias cardíacas.

La anestesia con Sevoflurano en pacientes tratados con antagonista de calcio (en especial con derivados de dihidropiridina) puede conducir a hipotensión severa.

Cuando el Sevoflurano se administra en combinación con óxido nitroso los requerimientos de anestesia se reducen.

Con el uso de benzodiazepinas y opiáceos cabe esperar disminución de la CAM del Sevoflurano.





La depresión respiratoria e hipotensión asociadas a la anestesia con Sevoflurano podría potenciarse por el uso concomitante de opiáceos como fentanilo, alfentanilo y similares.

Inductores de la isoenzima 2E1 como la isoniazida y el etanol podrían incrementar el metabolismo del Sevoflurano y, como resultado, aumentar las concentraciones séricas de fluoruro. Sumado a ello, se ha descrito que el uso combinado de isoniazida y anestésicos halogenados puede conducir a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

El Sevoflurano puede incrementar los efectos inotrópicos, cronotrópico y dromotrópico negativos de los bloqueantes beta-adrenérgicos mediante el bloqueo de mecanismos de compensación cardiovascular.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Para la administración del producto sólo deben emplearse vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano a objeto de poder controlar con exactitud la concentración de anestésico liberado.

Durante la administración del Sevoflurano se produce una disminución de la presión arterial de intensidad proporcional al nivel o profundidad de la anestesia.

El uso de anestésicos inhalatorios se ha asociado a incrementos del potasio sérico que pueden resultar en arritmias cardíacas ocasionalmente fatales en pacientes pediátricos durante el post-operatorio. El riesgo se incrementa en pacientes con enfermedad neuromuscular (en especial, distrofia muscular de Duchenne) o en quienes reciben succinilcolina como relajante muscular. Por ello, durante la anestesia con Sevoflurano se recomienda considerar dicha posibilidad y, en caso de presentarse hiperpotasemia y arritmias, proceder de inmediato al tratamiento respectivo y a la subsecuente evaluación del paciente por una enfermedad neuromuscular latente.

Al igual que con otros anestésicos inhalatorios, con el uso de Sevoflurano se debe considerar la posibilidad de hipertermia maligna. En caso de presentarse la reacción el tratamiento incluye: suspensión de la anestesia, administración de dantroleno IV, medidas para normalizar la temperatura corporal, soporte respiratorio y/o circulatorio según necesidad y manejo de los desequilibrios acido-base e hidro-electrolítico, si los hubiere.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Durante la anestesia con Sevoflurano es importante el mantenimiento de la hemodinámica normal para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

Dado que la anestesia con Sevoflurano se ha vinculado con prolongación del intervalo QT acompañada en ocasiones con torsión de puntas (*torsades de pointes*), se recomienda usar con precaución en pacientes con prolongación congénita o adquirida del QT o tratados con medicamentos que producen dicho efecto.

Aunque la recuperación de la consciencia tras la aplicación de Sevoflurano ocurre generalmente en minutos, no se ha estudiado el impacto sobre la función intelectual o cognitiva del paciente durante días siguientes a la anestesia. Con otros anestésicos inhalatorios se han descrito alteraciones menores del estado anímico que persisten por algún tiempo después de su administración. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Debido a la rápida desaparición del efecto anestésico del Sevoflurano al suspender su administración, en algunos pacientes podría resultar necesario el uso temprano o con antelación de analgésicos para tratar el dolor post-operatorio.

Con el uso de Sevoflurano se han reportado convulsiones en pacientes adultos y pediátricos con y sin factores predisponentes. La evidencia refiere que pueden aparecer en cualquiera de las fases de la anestesia (inducción, mantenimiento y recuperación), así como en el período post-operatorio. Por ello, se recomienda usar con precaución extrema en pacientes con riesgo de convulsiones y sólo tras una juiciosa valoración del balance riesgo/beneficio.

En pacientes con riesgo de incrementos de presión intracraneal (p.e.: en neurocirugía) el Sevoflurano se debe usar con precaución y asociado a medidas preventivas o correctivas de dicha complicación, como la hiperventilación del paciente antes o durante la anestesia.

Dado que con el uso de Sevoflurano se ha observado disfunción hepática post-operatoria, hepatitis y necrosis hepática, se recomienda usar con precaución y tras la valoración del balance riesgo/beneficio en pacientes con enfermedad hepática pre-existente o en quienes reciben tratamiento con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. El riesgo de hepatotoxicidad se incrementa con la exposición repetida a Sevoflurano u otro anestésico halogenado, en períodos cortos de tiempo (en especial, en un lapso menor de 3 meses).

Usar con precaución en pacientes con disfunción renal.





8.2. Embarazo

Aunque no hay evidencia experimental de teratogénesis asociada a la anestesia con Sevoflurano, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el Sevoflurano se excreta en la leche materna y no se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, su uso en ese período dependerá de la consideración previa del balance riesgo/beneficio. Se ha sugerido suspender la lactancia durante las 48 horas siguientes a la anestesia y desechar la leche producida durante ese lapso.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Sevoflurano u a otros anestésicos halogenados.
Susceptibilidad conocida o sospechada a hipertermia maligna.
Pacientes con historia de trastornos hepáticos debidos al uso de Sevoflurano u otros anestésicos halogenados.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de Sevoflurano puede dar lugar a depresión respiratoria e insuficiencia circulatoria.

10.2. Tratamiento

Suspender la anestesia, asegurar una vía aérea permeable, iniciar ventilación asistida o controlada con oxígeno puro y mantener un adecuado funcionamiento cardiovascular.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

