**SEVOFLURANO 100% QUIMFA**

Venta Bajo Receta Solución para inhalación V.A.: Inhalatoria

FORMULA:

Sevoflurano USP…........................................................................................................100%

ACCION TERAPEUTICA:

Anestésicos generales halogenados.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Propiedades farmacocinéticas

Solubilidad

La baja solubilidad de Sevoflurano en sangre sugiere que las concentraciones alveolares deberían aumentar rápidamente después de la inducción y descender rápidamente después de suprimir la inhalación del fármaco.

Distribución: Los efectos de Sevoflurano sobre el desplazamiento de fármacos de su unión a proteínas, no se han estudiado. Se ha visto que otros anestésicos fluorados desplazan de su unión a proteínas a otros medicamentos. Los efectos clínicos de esto son desconocidos. No han demostrados efectos desfavorables cuando se administra Sevoflurano en pacientes tratados con medicamentos que se unen altamente y tienen un volumen de distribución pequeño ( como Fenitoína).

Metabolismo

La rápida eliminación pulmonar de Sevoflurano, minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada. En humanos <5% del Sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado por el citocromo P450, a hexafluroisopropanol (HFIP) con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o a fragmentos de un carbono). HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se excreta por la orina. No se han identificado otros mecanismos de metabolización del Sevoflurano.

Es el único anestésico volátil fluorado que no se metaboliza a ácido trifluoroacético.

Ión fluoruro

Las concentraciones de Ión fluoruro dependen de la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano administrado y la composición de la mezcla de gas anestésico. Los barbitúricos no inducen en el metabolismo de Sevoflurano.

FARMACODINAMIA:

Grupo farmacéutico: Anestésicos Generales : Hidrocarburos halogenados. Código ATC N 01A B08. Sevoflurano es un agente de acción rápida y no irritante. Se ha asociado con una suave y rápida perdida de conocimiento durante la inducción a la anestesia por inhalación y una rápida recuperación cuando se interrumpe la administración.

La inducción va acompañada de mínima excitación o signos de irritación de las vías respiratorias superiores y no se observó evidencia de secreciones traqueobronquiales, ni estimulación del sistema nervioso central. Con niños en los que se ha realizado inducción por inhalación, se ha comprobado que la incidencia de tos fue estadísticamente menor con Sevoflurano que con Halotano. Como con otros agentes inhalatorios, Sevoflurano produce una depresión de la función respiratoria y de la presión arterial con un comportamiento dependiente de la dosis.

La incidencia de isquemia miocárdica e infarto de miocardio en pacientes con riesgo de isquemia miocárdica fue comparable entre el grupo de Sevoflurano e Isoflurano.

Los cambios en parámetros neurohemodinámicos (presión intracraneal, flujo sanguíneo cerabral y su velocidad, tasa de oxígeno metabílico cerebral y presión de perfusión cerebral) fueron comparables en el grupo de Sevoflurano y de Isoflurano. Sevoflurano ejerce un efecto mínimo en la presión intracraneal y previene la respuesta al Co2. SEVOFLURANO NO AFECTA LA FUNCIÓN RENAL, INCLUSO CUANDO HAY EXPOSICIÓN PROLONGADA AL ANESTÉSICO DE HASTA UNAS 9 HORAS.

La concentración alveolar mínima (CAM) para Sevoflurano en oxígeno es del 2,05% para un adulto de 40 años. Como con otros agentes halogenados, la CAM disminuye con la edad y con la incorporación de óxido nitroso.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Está indicado, para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en cirugía de pacientes adultos y niños hospitalizados o ambulatorios.

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

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

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

Efecto de la edad en los valores de CAM de Sevoflurano



\*No se ha determinado los valores de CAM en niños prematuros.

\*\*En los pacientes de 1a < 3 años se utilizó 60% N2O/40%O2

Inducción de la anestesia

La dosis debe ser individualizada para conseguir el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. También puede administrarse un barbitúrico de acción corta u otros fármacos de inducción por vía intravenosa, seguidos por la inhalación de Sevoflurano, lo cual reduciría la concentración necesaria de Sevoflurano para alcanzar el efecto deseado. Se puede realizar la inducción con Sevoflurano en oxígeno o en combinación con una mezcla de oxígeno-óxido nitroso.

Normalmente con concentraciones inspiradas de hasta el 8% se produce anestesia quirúrgica en menos de 2 minutos, tanto en adultos como en niños.

Mantenimiento de la anestesia

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

Como ocurre con otros anestésicos inhalatorios, en pacientes de edad avanzada las concentraciones necesarias para mantener la anestesia quirúrgica son menores.

Despertar

El tiempo de despertar, después de la anestesia con Sevoflurano, es generalmente más corto que con otros anestésicos inhalatorios, por lo que los pacientes pueden necesitar antes tratamiento para el dolor postoperatorio.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo, o a algunos de los excipientes. No debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto.

Está contraindicado también en pacientes con susceptibilidad genética, conocida o sospechada, de hipertermia maligna. No debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Sevoflurano debe ser administrado sólo por personas entrenadas en la administración de anestésicos generales, que tienen que tener a su disposición unas instalaciones para el mantenimiento de la vía aérea del paciente, ventilación artificial, oxígeno adicional y reanimación circulatoria.

Debe conocerse exactamente la concentración de Sevoflurano que está siendo liberada desde el vaporizador. Como los anestésicos volátiles difieren en sus propiedades físicas, sólo pueden utilizarse vaporizadores específicamente calibrados para Sevoflurano. La administración de la anestesia general debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente. Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento de la concentración de Sevoflurano produce una disminución de la presión sanguínea y depresión respiratoria dosis dependiente. Un descenso excesivo en la presión sanguínea puede estar relacionado con la profundidad de la anestesia, pudiéndose corregir disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano.

Como norma general, se debe evaluar cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de que los pacientes abandonen la sala de recuperación.

En pacientes de riesgo por una elevación de la presión intracraneal se debe administrar Sevoflurano con precaución, juntamente con técnicas de reducción de la presión intracraneal como hiperventilación. Debe tenerse precaución en la administración de anestesia general, incluido cuando se utilice Sevoflurano, a pacientes con trastornos mitocondriales.

Hipertermia maligna

En individuos sensibles, los anestésicos inhalatorios potentes entre los que se incluye Sevoflurano pueden desencadenar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, produciendo una demanda muy alta de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por hipercapnia, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos signos no específicos como hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia pueden aparecer durante una anestesia ligera. El tratamiento incluye supresión del agente desencadenante (ej: Sevoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y aplicación del tratamiento de soporte. Posteriormente puede aparecer un fallo renal por lo que debe controlarse y mantenerse el flujo urinario siempre que sea posible.

El empleo de los anestésicos inhalatorios se ha asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico que han producido arritmias cardiacas y muertes en pacientes pediátricos durante el postoperatorio. Los más vulnerables parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular Duchenne. Estos pacientes también experimentaron aumentos significativos en los niveles de creatina quinasa sérica y, en algunos casos, mioglobinuria. A pesar de la similitud en la presentación de la hipertemia maligna, ninguno de estos pacientes presentó signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda una intervención rápida y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluacion subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

Función renal y hepática

La seguridad de la administración de Sevoflurano a pacientes con deterioro de la función renal no se ha establecido completamente por lo que debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

Fluoruros Inorgánicos: Este tipo de anestésicos, entre los que se incluye Sevoflurano, puede producir durante y después de la anestesia un aumento transitorio de los niveles de fluoruros inorgánicos, potencialmente nefrotoxicos. La concentración máxima de fluoruros inorgánicos se alcanzó aproximadamente 2 horas después de la terminación de la anestesia con Sevoflurano, volviendo a los valores previos a la operación en 48 horas. Esta concentración aumenta con la duración de la anestesia, la concentración de Sevoflurano y la composición de la mezcla del gas anestésico. No obstante, por el momento, el aumento de las concentraciones de fluoruro inorgánico no se relacionó con un deterioro de la función renal.

Hidrocarburos halogenados: En pacientes con repetidas exposiciones a hidrocarburos puede aumentar su riesgo de sufrir daño hepático.

Compuestos formados con los absorbentes de CO2 (cal sodada y cal baritada): Se debe tener precaución con los compuestos formados durante la administración de Sevoflurano cuando se utilizan absorbentes de CO2 como cal sodada (Soda lime) y cal baritada (Baralyme), ya que estos compuestos son nefrotóxicos (ver apartado de incompatibilidades farmacéuticas). Las concentraciones del compuesto A (alqueno cuyos metabolitos se asocian con la aparición de necrosis tubular) son mayores con la utilización de cal baritada, por lo que SE ADVIERTE QUE NO SE DEBE USAR SEVOFLURANO CON CIRCUITOS DE CAL BARITADA COMO ABSORBENTE DE CO2.

Sustitución de absorbentes de CO2 desecados: Un aumento inusualmente retrasado o un descenso inesperado de la concentración inspirada de Sevoflurano comparado con el ajuste del vaporizador puede estar asociado con calentamiento excesivo del contenedor del absorbente de Co2.

Puede aparecer una reacción exotérmica que aumenta la degradación de Sevoflurano y la producción de los productos de degradación cuando el absorbente de CO2 durante un largo periodo. En el circuito respiratorio de una máquina experimental de anestesia que utiliza absorbentes de CO2 desecado y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) durante periodo de tiempo prolongados (≥ 2 horas) se observaron productos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y compuestos A,B,C, y D). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de anestesia (usando absorbentes que contienen hidróxido de sódico) fueron consistentes con los niveles conocidos como causantes de irritación respiratoria leve.

Cuando un anestesista sospecha que el absorbente de CO2 puede estar desecado, se debe reemplazar antes de la administración de Sevoflurano. El indicador de color de muchos de los absorbentes de CO2 no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la falta de cambio de color significativo no se debe tomar como un seguro de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO2 se deben reemplazar rutinariamente independientemente del color del indicador del absorbente de Co2.

Uso en pacientes de edad avanzada: La concentración alveolar mínima (CAM) desciende 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 para uno de 20 años.

Uso en población pediátrica: En niños anestesiados con Sevoflurano se produjo una agitación mayor durante la postanestesia que con otros agentes anestésicos. En pacientes pediátricos pueden presentar casos aislados de arritmia ventricular con la enfermedad de Pompe.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

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

Se han observado náuseas y vómitos en el periodo postoperatorio, secuelas comunes de la cirugía y la anestesia general, que pueden ser debidas a anestesia por inhalación, a otros agentes administrados durante o después de la operación, y a la respuesta del paciente al procedimiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más notificadas son las siguientes:

En pacientes adultos: Hipotensión, náuseas y vómitos;

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

En pacientes pediátricos: Agitación, tos, vómitos y náuseas.

En la Tabla siguiente se muestran todas las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Sevoflurano, según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas.

Se han utilizado los siguientes grupos de frecuencia: Efectos adversos muy frecuentes;

Efectos adversos frecuentes, Efectos adversos poco frecuentes; Efectos adversos raros; Efectos adversos muy raros, incluso acontecimientos aislados.



\* Pueden aparecer aumentos transitorios de los niveles de fluoruro inorgánico en el suero durante y después de la anestesia con Sevoflurano.

\*\*Las concentraciones de compuestos inorgánicos de flúor alcanzan su pico en las dos horas siguientes a la administración de la anestesia con Sevoflurano y vuelven a los niveles pre-operatorios dentro de las 48 horas siguientes. Las concentraciones elevadas de flúor no se asociaron con el deterioro de la función renal.

Experiencia post-comercialización: Estas reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente en una población con un grado de exposición desconocido al Sevoflurano. Por lo tanto, no es posible estimar la verdadera incidencia de las reacciones adversas o establecer una relación causal con la exposición al Sevoflurano.



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.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Sevoflurano es similar a Isoflurano en la sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de adrenalina. Es seguro y eficaz cuando se administra con la mayoría de los fármacos más frecuentemente utilizados en intervenciones quirúrgicas como medicamentos que actúan en el sistema nervioso central y periférico, relajantes del músculo esquelético, antibióticos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y análogos sintéticos, hemoderivados y fármacos cardiovasculares incluyendo Epinefrina.

Barbitúricos

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

Benzodiazepinas y opiáceos

La administración de Sevoflurano es compatible con la de los benzodiazepinas y opiáceos utilizados habitualmente en las intervenciones quirúrgicas.

Cuando se combina Sevoflurano con opioides como Alfentanilo y Sufentanilo, puede conducir a un fallo sinergístico del ritmo cardiaco, de la tensión sanguínea y de la frecuencia respiratoria.

Óxido nitroso

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la CAM de Sevoflurano disminuye cuando se administra en combinación con óxido nitroso. La CAM equivalente se reduce el 50% en adultos y el 25% en niños, aproximadamente.

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.

Cuando se administra para suplementar la anestesia con Alfentanilo-N2O, Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con Pancuronio, Vecuronio o Atracurio. El ajuste de dosis para estos relajantes musculares cuando se administran con Sevoflurano es similar a los requeridos con Isoflurano.

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

SOBREDOSIFICACION:

En caso de sobredosificación, interrumpir la administración, establecer una vía aérea, iniciar la ventilación controlada o asistida con oxígeno puro y mantener una función cardiovascular adecuada.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Fertilidad: No se ha observado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño en los fetos debido a Sevoflurano.

Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse Sevoflurano durante el embarazo si no es claramente necesario.

Lactancia: Se desconoce si Sevoflurano o sus metabolitos se excretan por leche materna. Debido a la ausencia documentada, debe aconsejarse a las mujeres que interrumpan la lactancia durante las 48 horas siguientes a la administración de Sevoflurano y que desechen la leche producida durante este periodo.

Carcinogénesis:

No se han realizado estudios de carcinogenesis. En el test Ames no se han observado efectos mutagenicos ni en cultivos de células mamarias, aberraciones cromosómicas.

Incompatibilidades:

Sevoflurano es estable cuando se almacena en condiciones normales de luz y temperatura. No se produce una degradación apreciable en presencia de ácidos fuertes o calor. Sevoflurano no es corrosivo al acero inoxidable, bronce, aluminio, bronce niquelado, bronce cromado o aleación de cobre berilio. La degradación química puede aparecer tras la exposición de anestésicos inhalados al absorbente de CO2 dentro de la máquina de anestesia. Cuando es usado directamente con absorbentes frescos, la degradación de Sevoflurano es mínima y los productos de degradación son indetectables o no tóxicos.

La degradación de Sevoflurano y la consiguiente formación de productos de degradación se incrementa al aumentar la temperatura del absorbente, con absorbente de CO2 desecado (especialmente si contiene hidróxido potásico, por ej. Baralyme), al aumentar la concentración de Sevoflurano y al disminuir el flujo de gas fresco. Sevoflurano puede sufrir degradación alcalina por dos caminos.

El primero produce la pérdida de fluoruro de hidrógeno con la formación de terpentafluoroisopropanilfluorometil (PIFE o más comúnmente conocido como compuesto A). El segundo camino de degradación de Sevoflurano ocurre sólo en presencia de absorbentes de CO2 desecados y conduce a la disociación de Sevoflurano en hexafluoroisopropanol (HFIP) y formaldehído. HFIP es inactivo, no genotóxico, rápidamente glucuronidado, sufre aclaramiento renal y tiene una toxicidad comparable a Sevoflurano. El formaldehído está presente durante los procesos metabólicos normales. Tras la exposición a un absorbente altamente desecado, el formaldehído puede degradarse posteriormente en metanol y formato. Con absorbentes altamente desecados, especialmente aquellos que contienen hidróxido potásico (por ej. Baralyme) puede darse la formación de formaldehído, metanol, monóxido de carbono, compuesto A y quizás algunos de sus productos de degradación, los compuestos B, C y D. Las concentraciones del Compuesto A aumentan cuando se produce un aumento de la temperatura del absorbente, cuando aumentan las concentraciones de Sevoflurano y cuando se produce un descenso del flujo del gas. Cuando se usa cal baritada se producen concentraciones más altas del Compuesto A que cuando se usa cal sodada, por lo que no se debe utilizar circuitos de cal baritada como absorbente de CO2 con Sevoflurano. No son necesarios ajustes en la dosis, ni cambios en la práctica clínica cuando los circuitos se reutilizan ya que se ha demostrado en los ensayos clínicos que la cantidad del compuesto A no es clínicamente significativa y no se le atribuyen efectos adversos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sevoflurano puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que desaparezcan los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

CONSERVACION:

Almacenar en lugar fresco y seco, Proteger de la luz.

Mantener el envase perfectamente cerrado

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 1 frasco x 250 mL

Pack conteniendo 30 frascos x 250 mL (Uso exclusivo Hospitalario)

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

Elaborado por : Lunan Better Pharmaceutical Co. Ltd.

243, Yinqueshan Road, Ciudad de Linyi

Provincia de Shandong-China

Para: Quimfa S.A.

Avda. Primer Presidente Nº 1736 c/ Yrendague

Asunción- Paraguay

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS