

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sevoflurano Baxter, 100% líquido para inalação por vaporização

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sevoflurano 100%

Excipientes com efeito conhecido:
Nenhum

O medicamento é composto unicamente pela substância ativa, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Líquido para inalação por vaporização
Líquido transparente, incolor

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Indução e manutenção da anestesia geral em adultos e crianças.

4.2 Posologia e modo de administração

A pré-medicação deve ser selecionada de acordo com a necessidade individual do doente e segundo o critério do anestesista.

Anestesia cirúrgica

A concentração de sevoflurano, administrada através de um vaporizador durante a anestesia, deve ser conhecida. Isto pode ser conseguido usando um vaporizador especialmente calibrado para o sevoflurano.

Indução da anestesia

A dose deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado, de acordo com a idade do doente e o seu estado clínico.

Pode ser administrado um barbitúrico de ação curta ou outro agente de indução intravenoso, seguidos de inalação com sevoflurano.

A indução com sevoflurano pode ser conseguida pela inalação de sevoflurano a 0,5-1,0% em oxigénio (O₂) com ou sem protóxido de azoto (N₂O), com aumentos incrementais de 0,5-1,0%

de sevoflurano, até ao máximo de 8% em adultos e crianças, até que seja alcançada a profundidade de anestesia necessária.

Em adultos, as concentrações inspiradas até 5% de sevoflurano produzem geralmente anestesia cirúrgica em menos de dois minutos. Em crianças, as concentrações inspiradas até 7% de sevoflurano produzem geralmente anestesia cirúrgica em menos de dois minutos.

Manutenção da anestesia

Os níveis cirúrgicos da anestesia podem ser mantidos por inalação de sevoflurano a 0,5-3% em O₂ com ou sem o uso concomitante de N₂O.

Tabela 1 Valores da Concentração Alveolar Mínima (CAM) para adultos e doentes pediátricos de acordo com a idade		
Idade do doente (Anos)	Sevoflurano em Oxigénio	Sevoflurano em 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 meses*	3,3%	
1 - < 6 meses	3,0%	
6 meses - < 3 anos	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%
* Recém-nascidos com idade gestacional de termo. Não foi determinada CAM em bebés prematuros.		
@ Em doentes pediátricos com 1 - <3 anos, usou-se 60% N ₂ O/40% O ₂ .		

Despertar

Após a anestesia com sevoflurano os tempos despertar são geralmente curtos. Por isso, os doentes poderão necessitar de alívio da dor pós-operatória mais cedo.

Idosos

A CAM diminui com o aumento da idade. A concentração média de sevoflurano para atingir a CAM, num doente com 80 anos, é aproximadamente 50% da concentração necessária num doente com 20 anos.

População pediátrica

Consultar a tabela 1 para os valores da CAM em doentes pediátricos de acordo com a idade quando utilizado em oxigénio com ou sem utilização concomitante de protóxido de azoto.

4.3 Contraindicações

Sevoflurano não deve ser usado em doentes com hipersensibilidade conhecida ou suspeita ao sevoflurano ou a outros anestésicos halogenados (p.ex., histórico de alterações da função hepática, febre ou leucocitose de causa desconhecida após anestesia com um destes agentes).

Sevoflurano não deve ser usado em doentes com uma história de hepatite devida a um anestésico inalatório halogenado confirmada ou uma história clínica não explicada de disfunção hepática moderada a grave, com icterícia, febre e eosinofilia depois da anestesia com sevoflurano.

Sevoflurano não deve ser usado em doentes com suscetibilidade genética conhecida ou suspeita de hipertermia maligna.

Sevoflurano está contraindicado em doentes para os quais a anestesia geral está contraindicada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sevoflurano só deve ser administrado por pessoas treinadas na administração de anestesia geral. Os meios necessários para a manutenção das vias aéreas, ventilação artificial, enriquecimento de oxigénio e ressuscitação circulatória devem estar disponíveis para uso imediato. Todos os doentes anestesiados com sevoflurano devem ser constantemente monitorizados, incluindo eletrocardiograma (ECG), tensão arterial (TA), saturação de oxigénio e volume final de expiração de dióxido de carbono (CO₂).

A concentração de sevoflurano administrada a partir de um vaporizador deve ser conhecida de forma exata. Dado que os anestésicos inalatórios diferem nas suas propriedades físicas, devem ser usados vaporizadores especificamente calibrados para o sevoflurano. A administração da anestesia geral tem de ser individualizada com base na resposta do doente.

A hipotensão e a depressão respiratória aumentam à medida que a anestesia é mais profunda.

Durante a manutenção da anestesia, o aumento da concentração de sevoflurano resulta em diminuições da tensão arterial dependentes da dose. Uma redução excessiva da tensão arterial pode estar relacionada com a profundidade da anestesia e em tais circunstâncias pode ser corrigida por diminuição da concentração de sevoflurano inspirado. Devido à insolubilidade do sevoflurano no sangue, podem ocorrer alterações hemodinâmicas mais rapidamente do que com outros anestésicos voláteis. A recuperação da anestesia geral deve ser cuidadosamente avaliada antes de permitir que os doentes deixem a unidade de cuidados pós-anestesia.

O despertar é geralmente rápido após a anestesia com sevoflurano; portanto, os doentes podem requerer alívio antecipado da dor no pós-operatório.

Embora a recuperação da consciência, após a administração de sevoflurano ocorra geralmente em poucos minutos, não foi estudado o impacto sobre a função intelectual em dois ou três dias após a anestesia. Tal como acontece com outros anestésicos, podem persistir pequenas alterações no humor por vários dias após a administração (ver secção 4.7).

Doentes com doença coronária

Tal como acontece com outros anestésicos, a manutenção da estabilidade hemodinâmica é importante a fim de evitar isquémia do miocárdio em doentes com doença arterial.

Doentes submetidos a procedimentos obstétricos

Devem ser tomadas precauções na anestesia obstétrica, devido ao efeito relaxante do sevoflurano no útero e aumento da hemorragia uterina (ver secção 4.6).

Doentes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos

Em doentes com risco de pressão intracraniana (PIC) aumentada, o sevoflurano deve ser administrado cuidadosamente em conjunto com manobras de redução da PIC tais como a hiperventilação.

Convulsões

Raros casos de convulsões foram notificados em associação com o uso de sevoflurano.

O uso de sevoflurano tem sido associado à ocorrência de convulsões em crianças e adultos jovens, assim como em adultos idosos com ou sem factores de risco predisponentes. É necessária uma avaliação clínica antes do uso de sevoflurano em doentes com risco de convulsões. Em crianças, a profundidade da anestesia deve ser limitada. A electroencefalografia (EEG) pode permitir a otimização da dose de sevoflurano e ajudar a evitar o desenvolvimento da atividade convulsiva em doentes com predisposição para convulsões (Ver secção 4.4 - População pediátrica).

Doentes com lesão renal

Embora os dados de estudos clínicos controlados a baixas velocidades sejam limitados, os resultados provenientes de estudos em doentes e animais sugerem que existe um potencial para a lesão renal, que se presume ser devido ao Composto A. Estudos em animais e humanos demonstram que o sevoflurano administrado durante mais de 2 horas a CAM e a taxas de fluxo de gás fresco de ≥ 2 l/min pode ser associado com proteinúria e glicosúria. Veja também secção 5.1.

Não foi estabelecido o nível de exposição ao Composto A para o qual é expectável a ocorrência de nefrotoxicidade clínica. Considere todos os factores que levam à exposição ao Composto A nos seres humanos, especialmente a duração de exposição, a taxa de fluxo de gás fresco e a concentração de sevoflurano.

A concentração de sevoflurano inspirado e o fluxo de gás fresco devem ser ajustados para minimizar a exposição ao Composto A. A exposição ao sevoflurano não deve exceder 2 horas a CAM para taxas de fluxo de 1 a ≥ 2 l/min. Não são recomendadas taxas de fluxo de gás fresco ≤ 1 l/min.

Doentes com disfunção renal

Sevoflurano deve ser administrado com precaução a doentes com função renal reduzida (TFG ≤ 60 ml/min); a função renal deve ser monitorizada no pós-operatório.

Doentes com doença hepática

Da experiência de pós-comercialização foram notificados casos muito raros de disfunção hepática pós-operatória ligeira, moderada ou grave ou de hepatite (com ou sem icterícia). Deve ser feita uma avaliação clínica quando o sevoflurano é usado em doentes com problemas hepáticos subjacentes ou naqueles que estão a receber tratamentos com medicamentos conhecidos por provocar disfunção hepática. Em doentes que sofrem lesão hepática, icterícia, febre inexplicada ou eosinofilia após a administração de outros anestésicos inalatórios,

recomenda-se evitar a administração de sevoflurano, se for possível a anestesia com medicamentos intravenosos ou de anestesia regional (Ver secção 4.8).

Doentes com doenças mitocondriais

Deve-se ter precaução na administração da anestesia geral, incluindo sevoflurano em doentes com patologia mitocondrial.

Doentes em circunstâncias que requerem consideração

Deve-se ter um cuidado especial ao selecionar a dosagem para doentes hipovolémicos, hipotensos, debilitados ou doutro modo hemodinamicamente comprometidos, por exemplo, devido a medicação concomitante.

Doentes com exposição repetida a hidrocarbonetos halogenados, incluindo sevoflurano, dentro de um intervalo relativamente curto, podem ter um risco aumentado de lesão hepática.

Foram recebidas notificações isoladas de prolongamento do intervalo QT, muito raramente associado a torsades de pointes (fatais em casos excepcionais). Deve-se ter precaução na administração de sevoflurano a doentes suscetíveis.

Hipertermia maligna:

Em indivíduos suscetíveis, os anestésicos inalatórios potentes podem desencadear um estado músculo-esquelético hipermetabólico, levando a uma necessidade aumentada de oxigénio e à síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Foram notificados casos raros de hipertermia maligna com a utilização de sevoflurano (ver secção 4.8). A síndrome clínica manifesta-se por hipercapnia e pode incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmias e/ou pressão sanguínea instável. Alguns destes sinais inespecíficos podem também aparecer durante a anestesia ligeira, a hipoxia aguda, a hipercapnia e a hipovolémia. Tem sido notificado desfecho fatal de hipertermia maligna com sevoflurano. O tratamento inclui a suspensão dos fármacos desencadeadores (por exemplo, sevoflurano), a administração intravenosa de dantroleno sódico e a aplicação de terapia de suporte. A insuficiência renal pode aparecer mais tarde, e a produção de urina deve ser monitorizada e mantida, se possível.

O uso de anestésicos inalatórios foi associado a raros aumentos dos níveis séricos de potássio que resultam em arritmias cardíacas e morte em doentes pediátricos durante o período pós-operatório.

Os doentes com doença neuromuscular latente ou manifesta, especialmente com distrofia muscular de Duchenne, parecem estar mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina foi associado à maioria, mas não à totalidade dos casos. Estes doentes também manifestam aumentos significativos dos níveis séricos de creatinafosfoquinase e, nalguns casos, alterações na urina consistentes com mioglobinúria. Apesar da semelhança na apresentação com a hipertermia maligna, nenhum destes doentes apresentou sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico.

Recomenda-se uma intervenção precoce e agressiva para tratar a hipercaliemia e as arritmias resistentes, assim como a avaliação subsequente de doença neuromuscular latente.

Substituição do absorvente de CO₂ seco

A reação exotérmica entre o sevoflurano e a cal absorvente de CO₂ é reforçada quando a cal absorvente de CO₂ está seca, por exemplo, após um período mais extenso com corrente de gás seco sobre o recipiente com cal absorvente de CO₂. Foram notificados casos raros de calor extremo, fumo e/ou fogo espontâneo no vaporizador de anestesia durante a utilização de sevoflurano juntamente com cal absorvente seca, especialmente aqueles que contêm hidróxido de potássio. Um atraso inesperado no aumento da concentração de sevoflurano inspirado ou uma diminuição inesperada na concentração de sevoflurano inspirado, comparados com o valor definido pelo vaporizador, podem constituir um sinal de sobreaquecimento do recipiente de cal absorvente de CO₂.

Quando os absorventes de CO₂ secam, pode ocorrer uma reação exotérmica, a degradação aumentada de sevoflurano e a produção de produtos de degradação, como acontece após um período prolongado de fluxo de gás seco através dos canisters do absorvente de CO₂. Foram detetados produtos de degradação do sevoflurano (metanol, formaldeído, monóxido de carbono e Compostos A, B, C e D) no circuito respiratório de um aparelho de anestesia experimental utilizando absorventes de CO₂ secos e concentrações máximas de sevoflurano (8%) por períodos de tempo prolongados (≥ 2 horas). As concentrações de formaldeído observadas no circuito respiratório da anestesia (usando absorventes contendo hidróxido de sódio) foram consistentes com os níveis que se sabe causarem irritação respiratória ligeira. Desconhece-se a relevância clínica dos produtos de degradação observados neste modelo experimental extremo.

Se o médico responsável suspeitar que a cal absorvente de CO₂ esteja seca, esta deve ser substituída antes da administração de sevoflurano. O indicador colorido presente na maioria das cais absorventes de CO₂ não muda necessariamente de cor quando seco. Portanto, a ausência de indicação de mudança de cor não deve ser considerada como um sinal seguro de hidratação suficiente. O absorvente de CO₂ deve ser substituído regularmente, independentemente do indicador colorido (ver secção 6.6).

População pediátrica

O uso de sevoflurano foi associado a crises epiléticas (convulsões). Muitos ocorreram em crianças e adultos jovens a partir dos 2 meses de idade, a maioria dos quais não tinham fatores de risco predisponentes. Deve ser feita uma avaliação clínica na utilização do sevoflurano em doentes que possam ter risco de convulsões (ver secção 4.4 – Convulsões).

O rápido despertar em crianças pode evocar brevemente um estado de agitação e dificultar a cooperação (em cerca de 25% das crianças anestesiadas).

Foram notificados casos isolados de arritmia ventricular em doentes pediátricos com doença de Pompe.

Os movimentos distónicos, que desaparecem sem tratamento, são observados em crianças que receberam sevoflurano para indução da anestesia. A sua relação com o sevoflurano é incerta.

Síndrome de Down

Em crianças com síndrome de Down, foi notificada uma prevalência e grau de bradicardia significativamente maior, durante e após indução com sevoflurano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sevoflurano mostrou ser seguro e eficaz quando administrado concomitantemente com uma grande variedade de fármacos habitualmente usados em cirurgia, tais como fármacos para o sistema nervoso central, fármacos para o sistema nervoso autónomo, relaxantes musculares, anti-infecciosos incluindo aminoglicosídeos, hormonas e substitutos sintéticos, derivados do sangue e medicamentos cardiovasculares, incluindo epinefrina.

Protóxido de azoto

Tal como com outros anestésicos inalatórios halogenados, a CAM do sevoflurano diminui quando é administrado em combinação com protóxido de azoto. A CAM equivalente é reduzida aproximadamente em 50% nos adultos e aproximadamente em 25% em doentes pediátricos (ver secção 4.2 – Manutenção).

Bloqueadores Neuromusculares

Como acontece com outros anestésicos inalatórios, o sevoflurano afeta tanto a intensidade quanto a duração do bloqueio neuromuscular pelos relaxantes musculares não-despolarizantes. Quando usado para suplementar a anestesia com alfentanil-N₂O, o sevoflurano potencia o bloqueio neuromuscular induzido com pancurónio, vecurónio ou atracúrio. Os ajustes da dose para estes relaxantes musculares, quando administrados com sevoflurano, são semelhantes aos necessários com isoflurano. Não foi estudado o efeito do sevoflurano na succinilcolina e a duração do bloqueio neuromuscular despolarizante.

A redução da dose de bloqueadores neuromusculares durante a indução da anestesia pode resultar em atraso no início das condições adequadas para intubação endotraqueal ou relaxamento muscular inadequado porque a potenciação dos bloqueadores neuromusculares é observada alguns minutos após o início da administração de sevoflurano.

Entre os fármacos não-despolarizantes, foram estudadas as interações com vecurónio, pancurónio e atracúrio. Na ausência de normas orientadoras específicas: (1) para intubação endotraqueal, não reduzir a dose de relaxantes musculares não-despolarizantes; e (2) durante a manutenção da anestesia, a dose de relaxantes musculares não-despolarizantes pode estar diminuída relativamente à observada durante a anestesia com N₂O/opiídeos. A administração de doses suplementares de relaxantes musculares deverá ser orientada pela resposta à estimulação nervosa.

Benzodiazepinas e Opióides

É de esperar que as benzodiazepinas e os opiáceos diminuam a CAM do sevoflurano da mesma maneira do que outros anestésicos inalatórios. A administração de sevoflurano é compatível com as benzodiazepinas e opióides habitualmente usados na prática cirúrgica.

Opióides como fentanilo, alfentanilo e sufentanilo, quando associados a sevoflurano, podem originar uma diminuição sinérgica na frequência cardíaca, tensão arterial e frequência respiratória.

Betabloqueadores

O sevoflurano pode aumentar os efeitos ionotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos dos bloqueadores beta através do bloqueio dos mecanismos de compensação cardiovascular.

Epinefrina/Adrenalina

O sevoflurano é similar ao isoflurano na sensibilização do miocárdio ao efeito arritmogénico da adrenalina administrada por via exógena. A dose limite de adrenalina que produz arritmias ventriculares múltiplas foi determinada como de 5 microgramas por kg.

Indutores da CYP2E1

Os medicamentos e compostos que aumentam a atividade da isoenzima CYP2E1 do citocromo P450, como a isoniazida e o álcool, podem aumentar o metabolismo do sevoflurano e levar a aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de fluoreto. O uso concomitante do sevoflurano e isoniazida pode potenciar os efeitos hepatotóxicos da isoniazida.

Simpaticomiméticos de ação indireta

Existe um risco de episódios agudos de hipertensão com a utilização concomitante de sevoflurano e medicamentos simpaticomiméticos indiretos (anfetaminas, efedrina).

Verapamilo

Foi observada disfunção de condução atrioventricular quando foram administrados simultaneamente verapamilo e sevoflurano.

Hipericção

Hipotensão grave e aparecimento retardado de anestesia com anestésicos inalatórios halogenados, foram relatados em doentes tratados a longo prazo com hipericção.

Barbitúricos

A administração de sevoflurano é compatível com barbitúricos, propofol e outros anestésicos intravenosos habitualmente usados.

Poderão ser necessárias concentrações inferiores de sevoflurano a seguir ao uso de anestésicos intravenosos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sevoflurano em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3), pelo que sevoflurano só deverá ser usado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos se absolutamente necessário.

Parto e nascimento

Num ensaio clínico, a segurança de sevoflurano foi demonstrada para mães e bebés quando usado para anestesia em cesarianas. A segurança de sevoflurano em trabalho de parto e parto vaginal não foi demonstrada.

Devem ser tomados os devidos cuidados durante a anestesia obstétrica devido ao efeito relaxante do sevoflurano sobre o útero bem como o aumento das hemorragias uterinas.

Amamentação

Não se sabe se o sevoflurano é excretado no leite humano. Deve-se ter cuidado na administração de sevoflurano a mulheres a amamentar.

Fertilidade

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados sobre os efeitos na fertilidade em seres humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser prevenidos de que durante algum tempo após a anestesia geral, poderá observar-se interferência na realização de tarefas que requeiram alerta mental, como a condução de veículos ou o uso de máquinas (ver secção 4.4). Os doentes não devem conduzir após a anestesia com sevoflurano durante um período de tempo determinado pelo anestesista.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Como acontece com todos os anestésicos inalatórios potentes, o sevoflurano pode provocar depressão cardiorespiratória dependente da dose. A maioria das reações adversas é de gravidade ligeira a moderada e de duração transitória. Foram notificados náusea e vómitos no período pós-operatório – sintomas comuns após cirurgias e anestesia geral – que se podem dever ao anestésico por inalação, outros agentes administrados intra-operatoriamente ou pós-cirurgia, ou à reação do doente à intervenção cirúrgica.

As reações adversas mais frequentemente descritas foram as seguintes:

Em doentes adultos: hipotensão, náuseas e vómitos;

Em doentes idosos: bradicardia, hipotensão e náuseas; e

Em doentes pediátricos: agitação, tosse, vómitos e náuseas.

Resumo tabelado das reações adversas

Todas as reações adversas, pelo menos possivelmente relacionadas com o uso de sevoflurano em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização, são apresentadas no quadro abaixo de acordo com a classificação por sistema de órgãos, termo preferido e frequência. São usados os seguintes grupos de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); incluindo notificações isoladas. As reações adversas pós-comercialização são notificadas voluntariamente numa população com uma taxa de exposição desconhecida. Assim, não é possível estimar a

verdadeira incidência dos eventos adversos e a frequência é “desconhecido”. O tipo, gravidade e frequência das reações adversas nos doentes aos quais se administrou sevoflurano em ensaios clínicos, foram comparáveis às reações adversas observadas nos doentes aos quais se administrou o fármaco de referência.

Dados das reações adversas observadas nos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização

Resumo das Reações Adversas Medicamentosas mais frequentes nos ensaios clínicos com sevoflurano e experiência pós-comercialização		
Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reação anafilática 1 Reação anafilatóide Hipersensibilidade 1
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequente	Agitação
	Pouco frequente	Confusão
	Desconhecido	Delirium
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Sonolência Tonturas Cefaleia
	Desconhecido	Convulsão 2 3 Distonia Pressão intracraniana aumentada
Cardiopatias	Muito frequente	Bradicardia
	Frequente	Taquicardia
	Pouco frequente	Bloqueio átrio-ventricular completo. Arritmias cardíacas (incluindo arritmias ventriculares), fibrilhação auricular, extrassístoles (ventriculares, supraventriculares, ligação-bigeminismo)
	Desconhecido	Paragem cardíaca 4 Fibrilhação ventricular Torsades de pointes Taquicardia ventricular Intervalo QT prolongado (ECG)

Vasculopatias	Muito frequente	Hipotensão
	Frequente	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequente	Tosse
	Frequente	Doença respiratória Depressão respiratória Laringospasmo Obstrução das vias respiratórias
	Pouco frequente	Apneia Asma Hipoxia
	Desconhecida	Broncospasmo Dispneia 1 Respiração sibilante 1 Retenção da respiração
Doenças Gastrointestinais	Muito frequente	Náusea Vómitos
	Frequente	Hipersecreção salivar
	Desconhecida	Pancreatite
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	Hipercaliemia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecida	Rigidez muscular
Afeções hepatobiliares	Desconhecida	Hepatite 1 2 Insuficiência hepática 1 2 Necrose hepática 1 2 Icterícia
Doenças renais e urinárias	Desconhecida	Nefrite tubulointersticial
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Dermatite de contacto 1 Prurido Erupção cutânea 1 Tumefação da face 1 Urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Arrepios Pirexia
	Desconhecida	Desconforto torácico 1 Hipertermia maligna 1 2 Edema
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Glucose sanguínea anormal Testes anormais da função hepática 5 Contagem de glóbulos brancos anormal Flúor sanguíneo aumentado 1
	Pouco frequente	Creatinina sérica aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Hipotermia

1 Ver seção 4.8 – Descrição das reações adversas selecionadas.

2 Ver seção 4.4.

3 Ver seção 4.8 – População pediátrica.

4 As notificações pós-comercialização de paragem cardíaca no decurso do uso de sevoflurano foram muito raras.

5 Foram notificados casos ocasionais de alterações transitórias nos testes da função hepática com sevoflurano e fármacos de referência.

Descrição das reações adversas selecionadas

Podem observar-se aumentos transitórios nos níveis séricos de fluoretos inorgânicos durante e após a anestesia com sevoflurano. As concentrações de fluoretos inorgânicos, geralmente, atingem o seu máximo cerca de duas horas após o final da anestesia com sevoflurano e 48 horas depois voltam aos níveis pré-operatórios. Nos ensaios clínicos, as concentrações elevadas de fluoretos não estavam associadas ao prejuízo da função renal.

Existem raras notificações de hepatite pós-operatória. Adicionalmente, existem raras notificações pós-comercialização de falha hepática e necrose hepática, associadas ao uso de anestésicos inalatórios potentes, incluindo sevoflurano. No entanto, a incidência atual e relação do sevoflurano com estes acontecimentos, não pode ser estabelecida com certeza (ver secção 4.4).

Foram notificados raros casos de hipersensibilidade (incluindo dermatite de contato), erupção cutânea, dispneia, respiração sibilante, desconforto torácico, tumefação da face, edema das pálpebras, eritema, urticária, prurido, broncoespasmo, reações anafiláticas ou anafilatóides particularmente em associação com a exposição ocupacional de longo termo a anestésicos inalatórios, incluindo sevoflurano.

Em indivíduos suscetíveis, os anestésicos inalatórios potentes podem desencadear um estado músculo-esquelético hipermetabólico, levando a uma necessidade aumentada de oxigénio e à síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna (ver secção 4.4).

População pediátrica

O uso de sevoflurano tem sido associado a convulsões. Muitas delas ocorreram em crianças e adultos jovens a partir dos 2 meses de idade, na maior parte dos casos, sem fatores de riscos predisponentes. Vários casos notificados não incluíam medicações concomitantes e, pelo menos um caso, foi confirmado por eletroencefalografia (EEG). Embora muitos casos fossem de crises de epilepsia únicas que se resolveram espontaneamente ou após tratamento, foram também assinalados casos de crises de epilepsia múltiplas. As crises de epilepsia ocorreram durante ou pouco depois da indução por sevoflurano, durante o despertar e durante a recuperação pós-operatória, até um dia após a anestesia. Deve ser feita uma avaliação clínica quando se usa sevoflurano em doentes que podem estar em risco de convulsões (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas da sobredosagem incluem depressão respiratória e insuficiência circulatória.

No caso de sobredosagem aparente devem ser tomadas as seguintes ações: A administração de sevoflurano deve ser interrompida e devem ser fornecidas medidas de apoio: as vias aéreas do doente devem ser mantidas desobstruídas e deve ser administrada ventilação artificial ou controlada com oxigénio puro, juntamente com medidas que mantenham a função cardiovascular estável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.1 – Sistema nervoso central. Anestésicos gerais.

Código ATC: N 01 AB08

O sevoflurano é um anestésico por inalação de metil-isopropil-éter halogenado que provoca uma indução e uma fase de recuperação rápidas. A CAM (concentração alveolar mínima) é específica da idade (ver secção 4.2).

O sevoflurano provoca a perda de consciência, abolição reversível da dor e da atividade motora, diminuição dos reflexos autonómicos, depressão respiratória e cardiovascular. Estes efeitos dependem da dosagem.

O sevoflurano apresenta um baixo coeficiente de partição sangue/gás (0,65), levando a uma recuperação rápida da anestesia.

Efeitos cardiovasculares: o sevoflurano pode provocar uma diminuição da tensão arterial associada à concentração. O sevoflurano provoca a sensibilização do miocárdio ao efeito arritmogénico da epinefrina administrada por via exógena. Esta sensibilização é similar àquela provocada pelo isoflurano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O sevoflurano é fracamente solúvel no sangue e nos tecidos, resultando na obtenção de uma concentração alveolar suficiente para produzir a anestesia e uma subsequente rápida eliminação até à cessação da anestesia.

Em seres humanos, <5% do sevoflurano absorvido é metabolizado no fígado em hexafluorisopropanol (HFIP) com a libertação de fluoreto inorgânico e dióxido de carbono (ou de um fragmento com um carbono). Depois de formado, o HFIP é rapidamente conjugado ao ácido glucurónico e eliminado na urina.

A rápida e extensa eliminação pulmonar do sevoflurano minimiza a quantidade disponível para metabolização. O metabolismo do sevoflurano não é induzido por barbitúricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos da toxicidade de dosagem única e repetida de sevoflurano não mostraram toxicidade específica para qualquer dos órgãos.

Estudos reprodutivos:

Os estudos sobre a fertilidade realizados em ratos, indicaram uma diminuição nas taxas de implantação e gravidez após exposição repetida a dosagens anestésicas. Os estudos sobre o desenvolvimento de toxicidade realizados em ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Em concentrações subanestésicas durante a fase perinatal, os ratos mostraram um prolongamento da gestação.

Um estudo em ratos macho demonstrou diminuição da motilidade e da concentração do esperma bem como aumento da degeneração testicular após exposição crónica ao sevoflurano (inalação de sevoflurano 1 CAM durante 7 ou 14 dias) em comparação com os controlos.

Estudos publicados realizados em fetos de macacos Rhesus revelam que a administração de fármacos anestésicos (isoflurano) ou sedativos (propofol, cetamina) que, à semelhança do sevoflurano, bloqueiam os recetores NMDA e/ou potenciam a atividade dos recetores GABA aumenta a apoptose neuronal e dos oligodendrócitos no cérebro em desenvolvimento da cria. A

relevância clínica destas descobertas não clínicas não é clara; no entanto, estudos em animais jovens sugerem uma possível correlação entre o aumento da neuroapoptose e défices cognitivos a longo prazo.

Estudos em animais (incluindo primatas) publicados, com doses que produziram anestesia ligeira a moderada, demonstram que a utilização de agentes anestésicos durante o período de crescimento cerebral rápido ou sinaptogénese resulta em perda celular no cérebro em desenvolvimento, a qual pode ser associada a défices cognitivos prolongados. Desconhece-se a relevância clínica destas descobertas não clínicas.

Estudos de mutagenicidade extensivos in-vitro e in-vivo com sevoflurano apresentaram resultados negativos. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Efeitos na função circulatória e consumo de oxigénio: os resultados dos estudos efetuados em cães indicam que o sevoflurano não provoca qualquer síndrome de privação coronária e não exacerba uma isquémia do miocárdio preexistente. Os estudos em animais demonstraram que as circulações hepática e renal mantêm-se adequadas com o sevoflurano.

O sevoflurano diminui a taxa metabólica cerebral por oxigénio (CMRO₂) de forma análoga àquela observada com o isoflurano. Observa-se uma redução de cerca de 50% na CMRO₂ em concentrações próximas de 2,0 CAM. Os estudos em animais demonstraram que o sevoflurano não apresenta efeito significativo no fluxo sanguíneo cerebral.

Efeitos do sevoflurano no sistema nervoso central: em animais, o sevoflurano suprime significativamente a atividade do eletroencefalograma (EEG) comparável a doses equipotentes de isoflurano. Não existem provas que o sevoflurano esteja associado a atividade epileptiforme durante a normocapnia ou hipocapnia. Ao contrário do enflurano, as tentativas para descobrir uma atividade EEG similar ao de um ataque durante a hipocapnia com estímulos auditivos rítmicos foram negativas.

Composto A: O Composto A é um produto da degradação do sevoflurano, que é gerado nos absorventes de CO₂. A sua concentração aumenta normalmente com o aumento da temperatura do absorvente, da concentração de sevoflurano e da diminuição da velocidade de fluxo de gás fresco.

Os estudos realizados em ratos mostraram uma nefrotoxicidade reversível, dependente da dosagem e da duração da exposição (necrose de célula única das células dos tubos proximais). No rato, as provas de nefrotoxicidade puderam ser encontradas a 25-50 ppm, após exposições de 6 e 12 horas. A relevância os para seres humanos é desconhecida.

Em estudos clínicos, a concentração mais elevada de Composto A (utilizando cal sodada como absorvente de CO₂ no circuito) foi de 15 ppm em crianças e 32 ppm em adultos. Em sistemas utilizando cal de bário como absorvente de CO₂ foram encontradas concentrações até 61 ppm. Embora a experiência com anestesia de baixo fluxo seja limitada não existe, até à presente data, evidência de disfunção renal devida ao Composto A.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

No ambiente clínico, através do contato direto com absorventes de CO₂ (cal sodada e cal de hidróxido de bário), o sevoflurano pode ser degradado produzindo baixos níveis de Composto A (pentafluoroisopropenil fluorometil éter (PIFE)) e, vestígios de Composto B (pentafluorometoxi isopropil fluorometil éter (PMFE)). A interação com absorventes de CO₂ não é exclusiva do sevoflurano. A produção de produtos de degradação no circuito de anestesia resulta da extração do próton ácido na presença de uma base forte (hidróxido de potássio (KOH) e/ou hidróxido de sódio (NaOH)), formando um alceno (Composto A) a partir do sevoflurano. Não é necessário ajuste de dosagem ou alteração da prática clínica quando são utilizados circuitos de retorno da respiração.

São obtidos níveis mais elevados de Composto A quando se utiliza cal de hidróxido de bário em vez de cal sodada.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer precaução especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de alumínio de 250 ml, revestidos com um verniz protetor de resina epoxifenólica interno. Os frascos são fechados com:

- tampas de enroscar de plástico com um revestimento interno de politetrafluoretileno (PTFE) laminado ou
- um fecho com válvula integrada.com componentes de contato com o produto de aço inoxidável, nylon, copolímero etileno-propileno (EPDM) e polietileno.

Embalagens com 1 e 6 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O sevoflurano deve ser administrado com um vaporizador calibrado especificamente para o sevoflurano. O enchimento é feito directamente do frasco através de uma válvula integrada ou, no caso de frasco sem válvula integrada, com a utilização de um adaptador apropriado concebido especificamente para encaixar no vaporizador do sevoflurano. Só devem ser utilizados para a administração os vaporizadores que demonstraram ser compatíveis com este medicamento. Verificou-se que o sevoflurano sofre degradação na presença de ácidos de Lewis fortes que se podem formar sobre superfícies metálicas ou de vidro em condições agressivas e deve ser evitada a utilização de vaporizadores que contêm tais ácidos de Lewis fortes ou que os podem formar em condições de utilização normal.

Não se devem deixar secar os absorventes de dióxido de carbono quando estão a ser administrados anestésicos por inalação. Se suspeitar que o absorvente está dessecado, este deve ser substituído.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.
Sintra Business Park,
Zona Industrial da Abrunheira, Ed. 10
2710-089 Sintra

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5578984 – 1 frasco de 250 ml de líquido para inalação por vaporização, 100%, frasco de alumínio revestido com tampa roscada ou com fecho com válvula integrada.
N.º de registo: 5579081 – 6 frascos de 250 ml de líquido para inalação por vaporização, 100%, frasco de alumínio revestido com tampa roscada ou com fecho com válvula integrada.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21/09/2005
Data da última renovação: 26/06/2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2023