



SEVOCRIS®

sevoflurano 100% (1 mL/mL)

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Inalante

APRESENTAÇÕES:

Frasco de vidro âmbar com 100 mL e 250 mL

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:
sevoflurano 1 mL
propilenoglicol 0,026% p/p

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

Cuidados de Armazenamento: Sevoflurano não contém conservantes, e, durante seu prazo de validade, apresenta estabilidade a temperatura ambiente. Embora seja bastante estável, deve-se evitar calor excessivo por período prolongado. Armazenar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

Prazo de Validade: O prazo de validade do produto é de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Somente deverá ser empregado por anestesiologista qualificado.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO.

INFORME O SEU MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES DE-SAGRÁVEIS.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Descrição:

O SEVOCRIS® (sevoflurano) é um agente anestésico líquido fluorado, não inflamável, para uso em anestesia geral inalatória por meio de vaporização. É um derivado do éter metil isopropílico, não contendo outro halogênio que não o flúor. O sevoflurano é quimicamente identificado como éter fluorometil 1-(trifluorometil) 2,2,2-trifluoro etílico, possui um peso molecular de 200,05 e apresenta as seguintes propriedades físico-químicas:

Ponto de ebulição a 760 mmHg 58,6°C
Gravidade específica a 20°C 1,520 – 1,525
Pressão de vapor (calculada), em mmHg **
a 20°C 157
a 25°C 197
a 36°C 317

** Equação para cálculo da pressão de vapor (mmHg):

$$\log_{10} P_{\text{vapor}} = A + B/T$$
$$A = 8,086$$
$$B = 1726,68$$
$$T = ^\circ\text{C} + 273,16 \text{ (Kelvin)}$$

Coefficientes médios de partilha componente/gás a 25°C, para polímeros geralmente usados em equipamentos médicos:

Borracha condutiva 14,0
Borracha butil 7,7
Polivinil clorídrico 17,4
Polietileno 1,3

O SEVOCRIS® (sevoflurano) consiste de um líquido estável, claro e incolor. Possui odor não irritante, semelhante ao do éter, em temperatura e pressão ambiente. É pouco solúvel em água, mas miscível com etanol, éter, clorofórmio ou benzeno de petróleo. É um anestésico volátil, não inflamável e não explosivo, como definido pelos requerimentos da International Electrotechnical Commission 601-2-13.

Degradação do sevoflurano

Sevoflurano é estável quando armazenado sob condições normais de luminosidade ambiente. Não ocorre degradação identificável na presença de ácidos fortes ou calor.

O SEVOCRIS® (sevoflurano) não apresenta efeito corrosivo sobre o cobre, latão, alumínio, aço inoxidável, bronze, bronze níquel – chapado, bronze cromo – chapado, ou à liga de cobre e berílio.

Os anestésicos inalatórios podem sofrer degradação sob exposição à absorvedores de CO₂, dentro da máquina de anestesia. Quando usado como orientado com absorventes frescos, a degradação do sevoflurano é mínima, e os degradantes, indetectáveis ou não-tóxicos. A degradação do sevoflurano e a formação do produto subsequente são realçadas por aumento da temperatura do absorvente, absorvedor de CO₂ desidratado ou ressecado (especialmente que contém potássio, por exemplo, cal baritada), concentração aumentada de sevoflurano e baixo fluxo de gás fresco.

O sevoflurano pode sofrer degradação alcalina por duas vias. A primeira resulta da perda do fluoreto de hidrogênio com a formação do fluorometil pentafluoroisopropenil éter (PIFE ou também conhecido como Composto A). A segunda via para a degradação do sevoflurano ocorre somente na presença de absorvedores dessecados de CO₂ e conduz à dissociação do sevoflurano em hexafluoroisopropenol (HFIP) e formaldeído.

O HFIP não tem efeitos tóxicos, não é genotóxico, é rapidamente glucuronidado e depurado, e tem toxicidade comparável ao sevoflurano. O formaldeído está presente durante o processo metabólico

normal. Uma vez exposto a um absorvedor dessecado, o formaldeído pode ainda ser degradado em metanol e formato. O metabólito formato pode contribuir para a formação do monóxido de carbono, na presença de alta temperatura.

O metanol pode reagir com o Composto A, formando o Composto B por metoxi-adição. O Composto B pode sofrer a eliminação HF posterior, formando os Compostos C, D e E. Como os absorvedores altamente dessecados, especialmente aqueles que contêm hidróxido de potássio (por exemplo, cal baritada), pode ocorrer a formação de formaldeído, metanol, monóxido de carbono, Composto A e talvez de alguns de seus produtos de degradação, Compostos B, C e D.

FARMACOLOGIA CLÍNICA:

Farmacodinâmica: Estudos com o sevoflurano no homem, em diversas espécies animais demonstram que este agente não é irritativo e tem rápido início de ação, induz a anestesia geralmente de forma suave e mais rápida do que a produzida com halotano.

A administração tem sido associada à indução anestésica com perda de consciência rápida e suave, bem como a rápida recuperação após a descontinuação da anestesia.

A indução é acompanhada por um mínimo de excitação ou sinais de irritação no trato respiratório superior, ausência de evidências de estimulação, de salivação ou secreções no tronco traqueo-brônquico, bem como ausência de estimulação do SNC. Em estudos com pacientes pediátricos, que receberam indução anestésica por máscara, a incidência de tosse foi mais baixa com sevoflurano do que com halotano, de modo estatisticamente significativo.

O nível da anestesia é dependente da concentração e do tempo, podendo rapidamente ser ajustado através da alteração dessas variáveis. Assim como outros anestésicos inalatórios potentes, o sevoflurano deprime a função respiratória e a pressão sanguínea arterial média de forma dose-dependente. Mortes causadas por anestesia excessiva em todas as espécies animais foram devidas à parada respiratória.

Estudos em humanos e animais (cães) demonstraram que o limiar arritmogênico para sevoflurano, induzido por epinefrina, foi comparável ao do isoflurano e maior que do halotano. Estudos em cães demonstraram que sevoflurano não reduz a perfusão colateral do miocárdio. Em estudos clínicos, a incidência de isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, em pacientes com risco de isquemia miocárdica, foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano. Estudos em animais evidenciaram que a circulação sanguínea regional (por exemplo, circulação hepática, cerebral ou renal) mantém-se adequada com sevoflurano. Em estudos com animais (cães e coelhos) e estudos clínicos, as mudanças na hemodinâmica cerebral (pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral/velocidade do fluxo sanguíneo, taxa de metabolização cerebral do oxigênio e pressão de perfusão cerebral) foram comparáveis entre sevoflurano e isoflurano. Sevoflurano tem efeito mínimo na pressão intracraniana e preserva a responsividade ao CO₂. Mesmo em exposição anestésica prolongada, até aproximadamente 9 horas, sevoflurano não afeta a capacidade de concentração renal. **Concentração Alveolar Mínima:** a concentração alveolar mínima (CAM) é a concentração alveolar na qual 50% dos indivíduos não manifestam resposta motora a um estímulo de incisão/doloroso. De acordo com diferentes grupos etários, há diferentes equivalentes de CAM para sevoflurano (ver Posologia e Administração). A CAM de sevoflurano em oxigênio foi determinada em 2,05%, para um indivíduo adulto de 40 anos.

Como observado com outros agentes anestésicos halogenados, os valores da CAM diminuem com a idade e na presença de óxido nítrico.

Em um estudo realizado em cães não foi observada presença de arritmias espontâneas, nem fibrilações ventriculares ocorrem com a administração de epinefrina em doses de até 32 µg/kg. Doses arritmogênicas para halotano e isoflurano foram 1,9 ± 0,1 e 6,7 ± 1,8 µg/kg/min, respectivamente. A concentração alveolar mínima (CAM), uma medida de potência anestésica, foi determinada em várias populações. Em adultos humanos as determinações da CAM para sevoflurano variam de 1,7% (estudo realizado no Japão) a 2,05% (estudo realizado nos E.U.A.). A CAM foi determinada em 2,5% para crianças com idade variando entre 3 e 12 anos e, por outro lado, em 3,3% para pacientes com idade inferior a 6 meses. A CAM foi também menor para os pacientes idosos do que para outros pacientes adultos. Os valores da CAM determinados para pacientes de vários grupos de idade estão na tabela a seguir:

CAM PARA SEVOFLURANO POR FAIXA ETÁRIA DE PACIENTES			
PACIENTES	PAÍS	VARIAÇÃO DE IDADE	CAM (%)
ADULTOS	JAPÃO	30 – 59 ANOS	1,71
			0,66 em 60 – 70% N ₂ O
	E.U.A.	30 – 48 ANOS	2,05
IDOSOS	JAPÃO	63 – 82 ANOS	1,48
CRIANÇAS	JAPÃO	3 – 5,7 ANOS	2,49
	CANADÁ	0 – 30 DIAS	3,27
		1 – < 6 MESES	3,28
		6 – < 12 MESES	2,47
		1 – < 3 ANOS	2,74
		1 – < 3 ANOS	1,99 em 60% N ₂ O
		3 – 5 ANOS	2,49
		5 – < 12 ANOS	2,57

FARMACOCINÉTICA:

Solubilidade: A baixa solubilidade do sevoflurano no sangue poderia sugerir que as concentrações alveolares devem aumentar rapidamente durante a indução, diminuindo também de forma rápida quando da descontinuação do agente inalado. Isto foi confirmado através de um estudo clínico, no qual as concentrações da inspiração e do final da expiração (F_i e F_e) foram medidas. A taxa de aumento nas concentrações alveolares durante a indução (F_i/F₀) foi 0,85 e a taxa de diminuição seguindo a descontinuação da inalação (F_e/F_{AD}) foi de 0,15, onde:

F_A = Concentração no final da expiração.

F_i = Concentração inspirada.

F_{A0} = Concentração no final da expiração, antes do final da anestesia.

Distribuição: Os efeitos do sevoflurano no deslocamento de drogas ligadas às proteínas séricas e aos tecidos não foram investigados. Outros anestésicos voláteis fluorados têm demonstrado, *in vitro*, deslocar drogas ligadas às proteínas séricas e teciduais. O significado clínico deste fato é desconhecido. Sob este aspecto, estudos clínicos têm demonstrado que não há efeitos indesejáveis quando sevoflurano é administrado a pacientes que fazem uso de outros fármacos que tenham forte ligação protéica e com pequeno volume de distribuição (por exemplo, fenitoína).

Metabolismo: a eliminação pulmonar rápida do sevoflurano minimiza o montante do anestésico disponível para metabolização. Em humanos, menos de 5% do sevoflurano absorvido é metabolizado e o restante do composto basicamente excretado pelos pulmões. O produto primário da biotransformação, via citocromo P_{450} 2E1, inclui fluoretos inorgânicos, dióxido de carbono (ou fragmento de carbono) e hexafluoroisopropanol (HFIP); ambos são rapidamente excretados na urina, sendo o último como um conjugado glicurônico.

Não foram identificadas outras vias metabólicas para o sevoflurano. É o único anestésico fluorado que não é metabolizado em ácido trifluoroacético.

Ion fluoreto: as concentrações do íon fluoreto são influenciadas pela duração da anestesia, pela concentração do sevoflurano administrado, e pela composição da mistura de gases anestésicos. A desfluoração não é induzível por barbitúricos.

Toxicologia: Estudos de toxicidade de dose única foram conduzidos com um número de espécies animais. Com cada espécie, a indução da anestesia foi rápida e suave, sem resistência, sinais de respiração ofegante ("gasing") ou outras indesejáveis. Mortes por exposição a concentrações letais foram devidas à parada respiratória. Nos animais estudados, a exposição não foi associada a nenhuma toxicidade orgânica específica, nem de desenvolvimento. A concentração anestésica mediana (AC_{50}) em camundongos foi de 1,4% e a concentração letal mediana (LC_{50}) de 8,3%.

Uma amostra de 344 ratos Fisher foi anestesiada dentro de 2 a 3 minutos após exposição a 1,4% de sevoflurano, por até 10 horas. Nenhum prejuízo funcional ou morfológico ocorreu da administração de sevoflurano. Em um estudo sobre reprodução, o sevoflurano não causou efeitos significativos na capacidade reprodutiva de machos ou fêmeas expostos a concentrações de até 1,0 CAM (2,2%). Estudos posteriores indicam que o sevoflurano não é um elemento tóxico seletivo para a fase de desenvolvimento.

O nível sérico médio de pico de fluoreto inorgânico após 4 horas da administração de sevoflurano foi 29,1 μ M; os níveis de fluoreto declinaram subsequentemente de forma rápida. O único efeito adverso aparente, seguindo-se a administração do sevoflurano, foi perda de peso corporal para animais anestesiados por 10 horas. A maior parte deste evento ocorreu durante o primeiro dia após a anestesia, quando os animais não pareciam alimentar-se bem. Não houve deficiência morfológica ou funcional seguindo-se a administração do agente anestésico.

Um estudo de toxicidade subaguda foi conduzido utilizando-se um sistema circular fechado de absorção com cal sodada, no qual ratos Sprague-Dawley foram expostos a 2,2% de sevoflurano por 1 ou 3 horas, 5 dias por semana, por 2 semanas. Em outro estudo, cães beagle foram similarmente expostos por 3 horas por dia, 5 dias por semana, por 2 semanas, a 5-8% de sevoflurano. Os resultados desses estudos revelaram ausência de alterações ao sevoflurano.

Composto A: Em situações clínicas, a circulação de vapor de sevoflurano através da cal sodada/cal baritada resulta na formação de um produto de degradação conhecido como composto A, [fluorometil-2,2-difluoro-1- (trifluorometil) vinil éter (PIFF)].

Um estudo de toxicidade aguda em ratos Wistar indicou que a LC_{50} (concentração letal 50%) do Composto A foi 1.050 – 1.090 ppm em animais expostos por 1 hora, e 400 – 420 ppm em animais expostos por 3 horas (as concentrações letais médias foram aproximadamente 1070 e 330 para 490 ppm, respectivamente). Os ratos foram expostos a 30, 60 ou 120 ppm do Composto A em um estudo de toxicidade crônica por 8 semanas, envolvendo 24 exposições, por 3 horas cada exposição. Nenhuma evidência de toxicidade aparente foi observada com esses animais, além de perda de peso corporal em fêmeas, no último dia do estudo.

Em outro estudo, o Composto A foi administrado a ratos Sprague-Dawley por exposição inalatória nasal, em um sistema aberto (25, 50, 100 ou 200 ppm) [0,0025 a 0,05%]; o grupo controle foi exposto ao ar ambiente. O limiar, no qual alterações reversíveis nos parâmetros clínicos e urinários indicaram alterações renais (aumentos de uréia, glicose, creatinina, proporção creatinina/proteína, proporção creatinina/N-acetil-glicosaminas e dose-dependentes) foi de 114 ppm de Composto A. As lesões histológicas foram todas reversíveis. São esperados níveis mais elevados de Composto A (degradação do sevoflurano), ou de 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoroetileno (BCDFE) (degradado/metabólito do halotano) em pequenos roedores do que em humanos, pois a captação inalatória é substancialmente maior em ratos do que em humanos. Além disso, a atividade de uma enzima importante (beta-liase), envolvida na nefrotoxicidade haloalcalina, é dez vezes maior em ratos do que em humanos. Há relatos de aumento das concentrações do Composto A com aumento da temperatura do absorvedor, com o aumento da concentração de sevoflurano e com a diminuição das taxas de fluxo de gás corrente. Tem sido relatado que a concentração do Composto A aumenta significativamente com a desidratação prolongada da cal baritada. Sob situação clínica, as mais altas concentrações de Composto A no circuito anestésico, com cal sodada como absorvedor de CO_2 , foram de 15 ppm para pacientes pediátricos e de 32 ppm para adultos. Entretanto, concentrações de 61 ppm foram encontradas em pacientes sob sistemas com cal baritada como absorvedor de CO_2 . O nível de Composto A no qual ocorre toxicidade para humanos não é conhecido. Embora a exposição a sevoflurano em sistemas de baixo

fluxo seja limitada, não há evidência de disfunção renal atribuída ao Composto A.

Composto B: em situações clínicas, a concentração de Composto B detectada no circuito anestésico não excedeu 1,5 ppm. Exposição inalatória ao Composto B, sob concentração até 2.400 ppm (0,24%), por três horas, resultou em ausência de eventos adversos nos parâmetros renais ou nas histologia tecidual em ratos Wistar.

Estudo de toxicidade reprodutiva em desenvolvimento de ratos e coelhos não produziram evidências de desordens de desenvolvimento ou desempenho de reprodução prejudicado devido à exposição ao sevoflurano.

Testes de mutagenicidade conduzidos com este agente anestésico mostraram-se negativos.

ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA CLÍNICA:

Eficácia: Numerosos estudos clínicos foram conduzidos com sevoflurano, administrado em pacientes adultos e pediátricos. Os resultados demonstraram que o sevoflurano proporciona uma indução rápida e suave, bem como uma recuperação rápida da anestesia. Quando comparado com os anestésicos padrões, o sevoflurano foi associado a tempos mais rápidos para indução e também para eventos do despertar anestésico, como resposta a ordens e orientação.

Anestesia em adultos: em estudos com adultos nos quais foi realizada indução por máscara, foi demonstrado que sevoflurano promove indução anestésica rápida e suave. Em 28 estudos que envolveram 3.591 pacientes adultos (2.022 com sevoflurano, 1196 com isoflurano, 111 com enflurano, 262 com propofol), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para manutenção anestésica; do mesmo modo evidenciou-se como agente apropriado para uso em neurocirurgia, cirurgia tipo cesariana, para pacientes submetidos a revascularização cardíaca e para os pacientes não-cardiopatas com risco de isquemia miocárdica.

Anestesia pediátrica: em 5 estudos que envolveram 1.498 pacientes (837 com sevoflurano, 661 com halotano), ficou demonstrado que sevoflurano é um agente efetivo para indução e manutenção anestésicas. A indução anestésica por máscara teve um tempo de indução mais curto e incidência de tosse menor que halotano, de modo estatisticamente significativo.

Segurança: estudos clínicos em uma variedade de pacientes (adultos, crianças, idosos, nefropatas, hepatopatas, obesos, pacientes submetidos à revascularização cardíaca, pacientes tratados com aminoglicosídeos ou indutores metabólicos, pacientes expostos a repetidas cirurgias, pacientes submetidos a cirurgias com mais de 6 horas de duração), os resultados dos parâmetros laboratoriais (por exemplo, AST, ALT, fosfatase alcalina, creatinina sérica e uréia), bem como a incidência de eventos adversos relacionados pelos investigadores em relação às funções renais e hepáticas demonstram que sevoflurano não tem efeito clínico significativo sobre as funções renais e hepáticas, nem exacerbou disfunção hepática ou renal previamente existente. Não houve diferença estatisticamente significante entre sevoflurano e os anestésicos padrões na proporção de pacientes que tiveram alterações nos parâmetros químicos clínicos. O impacto na função renal foi comparável entre o sevoflurano e as drogas da referência, entre tipos de circuitos de anestesia, entre taxas de fluxo, e entre pacientes com ou sem as concentrações de fluoreto inorgânico maior ou igual a 50 μ M. A incidência de disfunção renal foi menor do que 1% tanto para sevoflurano (0,17%) quanto para drogas de referência (0,22%) (isoflurano, halotano, enflurano e propofol). Em todos os casos existiu uma causa alternativa ou explicação razoável para o aparecimento da disfunção renal.

Disfunção hepática: sevoflurano é efetivo e bem tolerado como agente anestésico primário para manutenção anestésica em pacientes com disfunção hepática classe Child-Pugh A e B. Não Exacerbou doença hepática pré-existente.

Disfunção renal: em nefropatas com creatinina sérica basal, maior ou igual a 1,5 mg/dL (130 micromole/L), o sevoflurano demonstrou não causar piora da função renal.

Os níveis plasmáticos de fluoretos inorgânicos alcançaram o máximo durante as primeiras duas horas após a anestesia, declinando subsequentemente. Nestes estudos, níveis plasmáticos de fluoretos inorgânicos maiores que 50 μ M foram observados em aproximadamente 7,4% dos pacientes adultos, sem evidência de toxicidade ou disfunção renal. As reações adversas encontradas com a administração de sevoflurano foram, dose-dependente dos efeitos farmacológicos (veja **Reações Adversas**)

INDICAÇÕES:

O SEVOCRIS® (sevoflurano) está indicado para indução e manutenção da anestesia geral em procedimentos cirúrgicos ambulatoriais ou hospitalares, em pacientes pediátricos e adultos.

CONTRAINDICAÇÕES:

O medicamento é contraindicado em caso de sensibilidade ou alergia conhecida ao sevoflurano, ou a qualquer outro agente anestésico halogenado, ou componentes da fórmula. Suscetibilidade genética conhecida ou suspeita à hipertermia maligna.

ADVERTÊNCIAS:

O sevoflurano somente deve ser administrado por médicos treinados na administração de anestesia geral.

RECURSOS PARA A MANUTENÇÃO DA PATÊNCIA DAS VIAS AÉREAS, VENTILAÇÃO ARTIFICIAL, ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO E RESSUSCITAÇÃO CIRCULATÓRIA DEVEM ESTAR IMEDIATAMENTE DISPONÍVEIS.

Uma vez que os níveis de anestesia podem ser alterados fácil e rapidamente, somente vaporizadores calibrados para sevoflurano devem ser utilizados. Hipotensão e depressão respiratória aumentam na medida em que a anestesia é aprofundada.

O uso de agentes anestésicos inalatórios foi associado a raros aumentos nos níveis de potássio sérico que resultaram em arritmias cardíacas e morte de pacientes pediátricos durante o pe-

riodo pós-operatório. Pacientes com doenças neuromusculares latentes ou manifestas, particularmente com distrofia muscular de Duchenne, parecem ser mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina foi associado a maioria destes casos, mas não a todos. Estes pacientes também mostraram elevações significativas dos níveis de creatinquinase e, em alguns casos, alterações na urina consistentes com mioglobinúria. Apesar da similaridade deste quadro à hipertermia maligna, nenhum destes pacientes exibiu sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. Intervenção precoce e agressiva para o tratamento da hipercalemia e arritmias resistentes é recomendável, assim como subsequente avaliação de doenças neuromusculares latentes.

PRECAUÇÕES:

Gerais: Durante a manutenção anestésica, aumento da concentração de sevoflurano produz diminuição dose-dependente na pressão sanguínea. A diminuição excessiva da pressão sanguínea pode estar relacionada ao aprofundamento da anestesia e, nestes casos, pode ser corrigida pela diminuição da concentração de sevoflurano inspirado. Como com todos os anestésicos, a manutenção da estabilidade hemodinâmica é importante para evitar isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.

Como com outros anestésicos, uma adequada avaliação e monitorização da recuperação do paciente faz-se necessária antes da liberação do mesmo da sala de recuperação.

Assim como os demais anestésicos, a manutenção da hemodinâmica é importante no sentido de se evitar isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronária.

Informações aos pacientes: Embora a recuperação da consciência geralmente ocorra dentro de minutos após a administração de sevoflurano, o impacto sobre a função intelectual por 2 ou 3 dias após a anestesia não foi estudado. Como com outros anestésicos, pequenas alterações de comportamento e sintomas podem persistir por diversos dias após administração do anestésico. Os pacientes devem ser advertidos de que o desempenho em atividades que requeiram atenção constante, tais como conduzir veículos motorizados ou operar maquinário pesado, pode ser prejudicado por algum tempo após a anestesia geral.

Carcinogênese, mutagênese: Estudos sobre carcinogenicidade não foram realizados. Nenhum efeito mutagênico foi observado, conforme estudo realizado pelo teste de Ames. Aberrações cromossômicas não foram induzidas em culturas de células de mamíferos.

Uso na gravidez: Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses de até 1,0 CAM (concentração alveolar mínima) e não revelaram qualquer evidência de dano à fertilidade ou prejuízo ao feto causados pelo sevoflurano. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, portanto, sevoflurano deve ser usado durante a gravidez apenas se absolutamente necessário. O sevoflurano não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício justifique o risco potencial para a mãe e para o feto.

A segurança do sevoflurano foi demonstrada em estudo clínico, tanto para mães quanto para os conceitos, quando utilizado para anestesia de parto tipo cesárea; a segurança para uso durante o trabalho de parto e parto normal não foi demonstrada.

Lactação: Não se sabe se o sevoflurano é excretado no leite humano. Devido ao fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando administrar sevoflurano a mulheres em fase de amamentação.

Hipertermia maligna: Assim como outros agentes inalatórios, a anestesia com sevoflurano pode causar um estado hipermetabólico da musculatura esquelética em indivíduos susceptíveis, levando a uma demanda de oxigênio elevada e a uma síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Esta síndrome é caracterizada pela hipercapnia e, inclui, características inespecíficas, tais como rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmias e/ou instabilidade de pressão sanguínea (deve ser também observado que muitos desses sinais inespecíficos podem aparecer devido a outras situações como, por exemplo, anestesia leve e hipoxemia aguda, hipercapnia e hipovolemia). Um aumento no metabolismo global pode ser refletido na elevação da temperatura (a qual pode subir rápida e precocemente, ou então tardiamente, mas usualmente não é o primeiro sinal de metabolismo aumentado) e no aumento na concentração expirada de pCO_2 . Hipoxemia, juntamente com uma acidose hipercalemia e déficit básico, podem ocorrer.

O tratamento consiste na descontinuação dos agentes causadores (ex.: sevoflurano), administração de dantroleno sódico intravenoso e aplicação de medidas de suporte. Essas medidas incluem esforços no sentido de restabelecer a temperatura corpórea para o normal, dar suporte circulatório e respiratório conforme indicados, e controlar os distúrbios acidobásico e hidroeletrólítico (consultar a bula de dantroleno sódico intravenoso para informações adicionais sobre o controle do paciente). Insuficiência renal pode aparecer mais tarde, e o fluxo urinário deve ser mantido na medida do possível. A hipertermia maligna tem sido observada com a exposição ao sevoflurano em suínos susceptíveis a essa ocorrência.

Anestesia neurocirúrgica: Em pacientes com risco de elevação da pressão intracraniana, o sevoflurano deverá ser administrado com precaução, juntamente com medidas que reduzam a pressão intracraniana, tais como a hiperventilação. Em estudos realizados em coelhos, tanto o sevoflurano como o isoflurano, a um nível de 1,0 CAM no final da expiração, causaram uma redução significativa na taxa metabólica cerebral para oxigênio, ao redor de 50%. Nenhum agente causou uma alteração no fluxo sanguíneo cerebral global ou cortical durante a administração de 0,5 e de 1,0 CAM.

Usos em idosos: A CAM diminui com o passar da idade. A concentração média de sevoflurano para atingir a CAM em um paciente de 80 anos é de aproximadamente 50% daquela requerida para um paciente de 20 anos.

Disfunção Renal: Devido ao baixo número de casos estudados de pacientes com insuficiência renal (creatinina sérica basal maior do que 1,5 mg/dL), a segurança do uso de sevoflurano neste grupo de pacientes ainda não pôde ser completamente estabelecida. Portanto, o sevoflurano deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Substituição dos absorvedores de CO_2 ressecados: casos raros de calor extremo, fumaça e/ou fogo espontâneo no aparelho de anestesia foram relatados durante o uso de sevoflurano em conjunto com o uso de absorvedores de CO_2 desidratados ou ressecados, especificamente aqueles que contêm hidróxido de potássio (por exemplo, cal baritada). Um aumento tardio incomum, ou um declínio inesperado da concentração estabelecida no vaporizador, pode estar associado ao excessivo aquecimento dos absorvedores de CO_2 .

Uma reação exotérmica, uma degradação exacerbada de sevoflurano, e uma produção de produtos de degradação (veja a descrição) podem ocorrer quando os absorvedores de CO_2 estão desidratados ou ressecados, como ocorre após período prolongado de alto fluxo de gás seco através do reservatório dos absorventes de CO_2 .

Os produtos de degradação de sevoflurano (metanol, formaldeído, monóxido de carbono e, Compostos A, B, C e D) foram observados no circuito respiratório de uma máquina experimental de anestesia, usando absorvedores desidratados e ressecados de CO_2 e concentrações máximas de sevoflurano (8%) por um período de tempo prolongado (≥ 2 horas).

As concentrações de formaldeído observadas no circuito respiratório de anestesia (utilizando absorvedores contendo hidróxido de sódio) foram consistentes com os níveis que sabidamente causam irritação respiratória suave. A relevância clínica da presença dos produtos de degradação observados neste modelo experimental sob condições extremas é desconhecida.

Quando um médico suspeita que esses absorvedores podem estar ressecados ou desidratados, eles devem ser substituídos antes da administração do sevoflurano. O indicador de cor desses absorvedores não necessariamente muda como resultado da desidratação ou ressecamento. Consequentemente, a falta da mudança significativa de cor não deve ser entendida como adequado estado de hidratação. Os absorvedores de CO_2 devem ser substituídos rotineiramente, independentes da coloração do indicador.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O sevoflurano potencializa os efeitos dos relaxantes musculares não-despolarizantes, requerem uma redução na dose desses agentes durante a anestesia. Assim como outros agentes halogenados, o sevoflurano pode prolongar a recuperação do bloqueio neuromuscular induzido por relaxantes musculares não-despolarizantes. A CAM de sevoflurano é reduzida com a administração concomitante de óxido nítrico (veja **Farmacologia**).

O sevoflurano mostrou-se seguro e efetivo quando administrado concomitantemente a uma grande variedade de fármacos, geralmente encontrados no ambiente cirúrgico, tais como: agentes do sistema nervoso central, fármacos autonômicos, miorelaxantes leves, anti-infecciosos (incluindo aminoglicosídeos), hormônios e substitutos sintéticos, hemoderivados e fármacos cardiovasculares (incluindo epinefrina).

Barbitúricos: a administração de sevoflurano é compatível com os barbitúricos comumente utilizados na prática cirúrgica.

Benzodiazepínicos e opioides: do mesmo modo como ocorre com os demais anestésicos inalatórios, é esperado que os benzodiazepínicos e opioides diminuam a CAM do sevoflurano. A administração de sevoflurano é compatível com os benzodiazepínicos e opioides comumente utilizados na prática cirúrgica.

Bloqueadores neuromusculares: assim como com outros anestésicos inalatórios, sevoflurano afeta tanto a intensidade quanto a duração do bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não-despolarizantes. Quando utilizado como suplemento para anestesia feita com alifentanil/ N_2O , o sevoflurano potencializa o bloqueio neuromuscular induzido por pancurônio, vecurônio ou atracúrio. Os ajustes de dose para estes miorelaxantes, quando administrados com sevoflurano, são similares àqueles requeridos com isoflurano. O efeito do sevoflurano no suxametônio e a duração da despolarização do bloqueio neuromuscular, não foram avaliados. A redução de dose dos bloqueadores neuromusculares durante a indução anestésica pode resultar em retardamento das condições adequadas para a intubação endotraqueal, ou relaxamento muscular inadequado, porque a potencialização dos bloqueadores neuromusculares é observada poucos minutos após o início da administração de sevoflurano. Dentre os agentes não-despolarizantes, as interações com vecurônio, pancurônio e atracúrio foram estudadas. Na ausência de orientações específicas: (1) para intubação endotraqueal, não reduza a dose dos relaxantes musculares não-despolarizantes; e (2) durante a manutenção da anestesia, é desejável reduzir a dose dos relaxantes musculares não-despolarizantes, de modo análogo ao feito durante anestesia com N_2O /opioides. A administração de doses suplementares de relaxantes musculares deve ser orientada pela resposta à estimulação nervosa.

Óxido nítrico: do mesmo modo como ocorrem com os demais anestésicos voláteis, a CAM do Sevoflurano diminui quando administrado em combinação com óxido nítrico. A CAM equivalente está reduzida em aproximadamente 50% nos adultos e 25% nos pacientes pediátricos.

REAÇÕES ADVERSAS:

Assim como todos os anestésicos inalatórios potentes, sevo-

flurano pode causar depressão cardiorespiratória dose-dependente. Muitos eventos adversos são leves ou moderados na intensidade e transitórios na duração. Náusea e vômitos têm sido observados no período pós-operatório, consequências comuns da cirurgia e da anestesia geral, que podem ser devidas ao anestésico inalatório ou outro agente administrado no período intra ou pós-operatório, ou devidas à resposta do paciente ao procedimento cirúrgico.

Eventos adversos ocorridos durante os estudos clínicos: os eventos adversos mais frequentes (maior ou igual a 10%), considerados como provavelmente relacionados à administração de sevoflurano foram: náusea, vômito, aumento da tosse e hipotensão. Os eventos adversos mais frequentes (mais de 10%) em diferentes grupos foram: em pacientes adultos (náusea, vômito e hipotensão), em pacientes idosos (hipotensão, náusea e bradicardia) e em pacientes pediátricos (vômitos, agitação, aumento da tosse e náusea). O tipo, intensidade e frequência dos eventos adversos em pacientes submetidos ao sevoflurano são comparáveis aos ocorridos em pacientes submetidos aos anestésicos padrões.

Os eventos adversos frequentes (mais de 1%), considerados como provavelmente relacionados à administração de sevoflurano foram: náusea, vômitos, aumento da tosse, hipotensão, agitação, sonolência, calafrios, bradicardia, tontura, aumento da salivação, distúrbio respiratório, hipertensão, taquicardia, laringismo e febre.

Assim como no uso de outros agentes anestésicos, pode ocorrer aumento transitório da glicemia e da contagem células brancas. Durante e após a anestesia com sevoflurano, pode ocorrer aumento transitório dos níveis séricos de fluoretos inorgânicos; as concentrações de fluoretos inorgânicos geralmente têm pico até duas horas após o fim da anestesia com sevoflurano, e dentro de 48 horas retornam aos níveis pré-operatórios.

Nos estudos clínicos, as concentrações elevadas de fluoretos não foram associadas com disfunção renal. Situações ocasionais de alterações transitórias nos testes de função hepática foram relacionadas com sevoflurano e com os agentes de referência. Existem raros relatos de hepatite pós-operatória. Adicionalmente, houve raros relatos de falência hepática e necrose hepática associados ao uso de potentes agentes anestésicos voláteis, incluindo sevoflurano. Entretanto, a verdadeira incidência e a relação de sevoflurano com estes eventos não podem ser estabelecidas com certeza.

Assim como com outros agentes anestésicos: (1) casos de movimentos distônicos, com resolução espontânea, foram relatados em crianças que receberam sevoflurano para indução anestésica (a relação com sevoflurano é incerta); (2) atividades tipo convulsão podem ocorrer em ocasiões extremamente raras, após administração de sevoflurano (os eventos relatados foram de curta duração e não havia evidência de nenhuma anormalidade durante o despertar anestésico ou no período pós-operatório); (3) raros eventos de hipertermia maligna (ver Contraindicações e Advertências) e reações alérgicas como erupções cutâneas, urticária, prurido, broncoespasmo, reações anafiláticas ou anafilactóides, foram relatados (ver Contraindicações).

EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NOS ESTUDOS DE SEVOFLURANO COM FREQUÊNCIA DE 1% OU MAIS	
Corpo como um todo	Calafrios
	Febre
	Dor de cabeça
	Hipotermia
	Falta de efeito da droga
Sistema cardiovascular	Arritmia
	Bradicardia
	Taquicardia
	Hipertensão
	Hipotensão
Sistema digestivo	Náusea
	Vômito
Sistema nervoso	Agitação
	Tontura
	Sonolência
	Salivação aumentada
Sistema respiratório	Tosse aumentada
	Hipoxemia
	Desordens respiratórias
Sistema urogenital	Dificuldade de urinar

Dos 858 pacientes, ocorreu 1 caso de óbito durante a condução de um estudo multicêntrico de Fase III, no dia seguinte à uma cirurgia de revascularização cardíaca. Este caso não foi considerado como relacionado à administração de sevoflurano. Na experiência de pós-comercialização do produto no Japão, ocorreram 10 casos de hipertermia maligna em um total de 1 milhão de pacientes anestesiados com sevoflurano. Não é conhecido qualquer caso de abuso ou dependência física com sevoflurano.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:

Pré-medicação: a pré-medicação deve ser selecionada de acordo com a necessidade individual do paciente, levando em consideração que secreções podem ser levemente estimuladas pelo sevoflurano. O emprego de agentes anticolinérgicos com sevoflurano depende da situação clínica e decisão médica.

Anestesia cirúrgica: a concentração de sevoflurano liberada pelo vaporizador durante a anestesia deve ser conhecida e deve ser controlada através do uso de vaporizadores calibrados específicos para

sevoflurano.

Indução: a dosagem deve ser individualizada e titulada para o efeito desejado de acordo com a idade e quadro clínico do paciente. Um barbitúrico de ação curta ou outro agente indutor intravenoso pode ser administrado, seguindo-se a inalação de sevoflurano. A indução com sevoflurano deve ser realizada em oxigênio, ou em uma mistura de oxigênio/óxido nítrico. Para indução anestésica, as concentrações inspiradas de até 8% de sevoflurano geralmente produzem anestesia cirúrgica em menos de 2 minutos, tanto em adultos quanto em crianças.

O agente é capaz de induzir anestesia na maioria dos pacientes (AD₉₅) a uma concentração no final da expiração de 2,0 – 2,1% quando administrado em oxigênio ou ar/oxigênio. O emprego de uma concentração inicial um pouco elevada durante poucos minutos para obter uma indução rápida, certa e suave com um nível satisfatório de anestesia parece ser tolerado sem evidência de irritação, odor desagradável, "bucking" ou outra resistência. Em adultos, uma concentração inspirada de sevoflurano de 0,5 – 5% usualmente, produz anestesia cirúrgica em 3,5 a 11,1 minutos. Em geral, o tempo médio de indução em pediatria foi de 3,5 minutos usando sevoflurano/óxido nítrico/oxigênio (concentração média de 3,3%/58,5%/38,2%, respectivamente), sendo 2,7 minutos para bebês menores de 1 ano de idade, 3,4 minutos para crianças de 1 a 6 anos, e 3,9 minutos para crianças maiores de 6 anos. Oitenta e seis por cento (86%) das crianças apresentaram tempo de indução menor que 5 minutos.

Manutenção: níveis cirúrgicos de anestesia podem ser sustentados com concentrações de 0,5 a 3% de sevoflurano, com ou sem uso concomitante de óxido nítrico. A pressão sanguínea durante a manutenção é uma função inversa da concentração de sevoflurano, na ausência de outras condições complicadoras, e suas variações podem ser corrigidas por ajustes no nível da anestesia.

Valores da CAM para pacientes adultos e pediátricos, de acordo com a idade		
Idade do paciente (anos)	Sevoflurano em Oxigênio	Sevoflurano em 65% de N ₂ O/35% O ₂
0 – 1 mês*	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%

* Neonatos com idade gestacional completa. A CAM para prematuros não foi determinada.

** Em pacientes pediátricos de 1 a < 3 anos, foi usada mistura de 60% N₂O / 40% O₂.

Recuperação: o tempo de recuperação pós-anestésica é geralmente curto. Assim sendo, os pacientes podem necessitar de analgésicos no pós-operatório imediato.

SUPERDOSAGEM:

Em caso de superdosagem, ou o que possa parecer estar relacionado com uma superdosagem, a seguinte conduta deve ser seguida: descontinuar a administração do produto, estabelecer a patência das vias aéreas e iniciar ventilação controlada ou assistida com oxigênio puro, mantendo a função cardiovascular em níveis adequados.

PACIENTES IDOSOS:

A CAM diminui com o passar da idade. A concentração média de sevoflurano para atingir a CAM em um paciente de 80 anos é de aproximadamente 50% daquela requerida para um paciente de 20 anos. Devido à baixa necessidade anestésica em idosos, a dose de sevoflurano deve ser ajustada de maneira compatível e cautelosa para eles.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº de Lote, Data Fabricação e Validade: vide rótulos.

MS Nº 1.0298.0148

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP Nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918

CRISTÁLIA

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP – CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira
Cód. 22.1643 - I/12