

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sevo-Anesteran vapori de inhalat, lichid

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sevofluran 100%

Medicamentul conține numai substanța activă, vezi pct. 6.1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Vapori de inhalat, lichid

Lichid limpede, incolor, volatil.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Indicat pentru inducția și menținerea anesteziei generale necesară intervențiilor chirurgicale efectuate în spital la pacienți adulți și copii de toate vârstele, inclusiv nou-născuți la termen (vezi pct. 4.2 pentru detalii referitoare la vârstă).

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Premedicația trebuie să fie selectată în funcție de necesitățile pacientului și la latitudinea medicului anestezișt.

Anestezie chirurgicală

Este obligatoriu să se cunoască concentrația sevofluranului furnizat în timpul anesteziei. Acest lucru se poate realiza prin utilizarea unui vaporizator special pentru sevofluran, calibrat adecvat. Valorile CMA (concentrația minimă alveolară) pentru sevofluran scad odată cu înaintarea în vârstă și după adăugarea protoxidului de azot. Dozajul trebuie individualizat și aplicat în funcție de vârsta pacientului și crescută doza până la efectul dorit, în funcție de vârsta pacientului și starea medicală. Tabelul 1 indică valorile CMA medii pentru diferite grupe de vârstă.

Tabel 1: Valorile CMA (concentrația minimă alveolară) pentru adulți și copii în funcție de vârstă

Tabel 1		
Valorile CMA (concentrația minimă alveolară) pentru adulți și copii în funcție de vârstă		
Vârsta pacientului	Sevofluran în oxigen	Sevofluran în N ₂ O 65%/O ₂ 35%

0 - 1 lună*	3,3%	2,0%**
1 - < 6 luni	3,0%	
6 luni - < 3 ani	2,8%	
3 - 12 ani	2,5%	
25 ani	2,6%	1,4%
40 ani	2,1%	1,1%
60 ani	1,7%	0,9%
80 ani	1,4%	0,7%

* Date pentru nou-născuți la termen. Valorile CMA pentru copiii născuți prematur nu sunt stabilite.

** La copii cu vârsta între 1 și 3 ani s-a utilizat N₂O 60%/O₂ 40%.

Inducția anesteziei

Doza trebuie individualizată și adaptată în funcție de vârsta pacientului și starea sa clinică pentru obținerea efectului dorit. Inducția anesteziei se poate realiza fie numai cu sevofluran, fie se poate folosi orice tip de starter intravenos disponibil.

Inducția cu sevofluran se poate obține folosind numai sevofluran cu oxigen sau sevofluran cu un amestec de oxigen (O₂) cu protoxid de azot (N₂O). La adulți, pentru inducția anesteziei, concentrații inspiratorii de sevofluran de până la 5%, determină, de obicei, anestezie chirurgicală în mai puțin de 2 minute.

La copii, concentrații respiratorii de sevofluran de 7% induc anestezia în mai puțin de 2 minute.

Alternativ, pentru inducția anesteziei la pacienții cărora nu li s-a administrat premedicație se pot folosi concentrații inspiratorii de sevofluran de până la maxim 8%.

Menținerea anesteziei

Nivelurile chirurgicale ale anesteziei pot fi susținute prin administrarea sevofluranului în concentrații de 0,5-3% cu O₂ cu sau fără utilizarea concomitentă a protoxidului de azot.

Trezirea din anestezie

După anestezie cu sevofluran, durata trezirii din anestezie este de obicei, scurtă. De aceea, pacienții pot necesita administrarea precoce post-operatorie a analgezicelor.

Similar altor medicamente de anestezie inhalatorii halogenate, folosirea repetată într-un interval scurt de timp trebuie făcută cu atenție.

Vârstnici

CMA scade cu cât vârsta este mai înaintată. Concentrația medie de sevofluran necesară pentru a atinge CMA la un pacient de 80 de ani este de aproximativ 50% din cea necesară unui pacient de 20 de ani.

Copii și adolescenți

Consultați Tabelul 1 pentru valorile CMA la copii în funcție de vârstă.

4.3 Contraindicații

Sevofluranul nu trebuie utilizat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută sau suspectată la sevofluran sau la alte anestezice halogenate (de exemplu antecedente de disfuncție hepatică, febră sau leucocitoză de cauză nedeterminată după anestezia cu unul dintre aceste medicamente).

Sevofluranul nu trebuie să se utilizeze la pacienții cu antecedente ereditare cunoscute sau suspectate de hipertermie malignă.

Sevofluran este contraindicat la pacienții la care anestezia generală este contraindicată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sevofluranul poate provoca deprimarea funcției respiratorii, care se poate accentua din cauza premedicației cu narcotice sau cu alte medicamente care provoacă deprimarea funcției respiratorii. Respirația trebuie să fie supravegheată și, dacă este necesar, asistată.

Sevofluranul trebuie administrat doar de către personalul cu experiență în administrarea anestezicelor generale. Se va administra numai în condiții de securitate maximă, cu posibilități de menținere a

permeabilității căilor respiratorii superioare, de ventilație mecanică, în prezența unei surse de oxigen, cu posibilitatea de resuscitare circulatorie imediată.

Trebuie să se cunoască cu acuratețe concentrația sevofluranului care se administrează prin vaporizator în timpul anesteziei. Deoarece anesteziicele volatile diferă din punct de vedere al proprietăților fizice, trebuie să se utilizeze numai vaporizatoare calibrate special pentru sevofluran. Administrarea anesteziei generale trebuie să fie individualizată în funcție de răspunsul pacientului la anestezie.

Odată cu aprofundarea anesteziei se produce hipotensiune arterială și deprimarea funcției respiratorii.

În timpul perioadei de menținere a anesteziei, creșterea concentrației sevofluranului determină scăderi dependente de doză ale tensiunii arteriale. Scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate fi legată de profunzimea anesteziei și, în astfel de cazuri, poate fi corectată prin scăderea concentrației sevofluranului din amestecul inspirat. Este necesară atenție deosebită la stabilirea dozei la pacienții cu hipovolemie, hipotensiune arterială sau compromiși din punct de vedere hemodinamic, de exemplu, ca urmare a utilizării concomitente a altor medicamente.

Trezirea din anestezia generală trebuie urmărită cu atenție înainte ca pacienții să fie transferați din secția de terapie intensivă. Deși revenirea stării de conștiență după anestezia cu sevofluran, în general, are loc după câteva minute, impactul asupra funcției intelectuale la două sau trei zile după anestezie nu a fost studiat.

Ca și în cazul altor anesteziice, modificări mici de comportament pot să persiste câteva zile după administrarea anesteziei (vezi pct. 4.7).

Înlocuirea produselor absorbante uscate de CO₂:

S-au raportat cazuri rare de căldură excesivă, producere de fum și/sau aprindere spontană în aparatele de anestezie, în timpul utilizării sevofluranului în legătură cu utilizarea absorbantelor de CO₂ uscate, mai ales a celor care conțin hidroxid de potasiu. O creștere neobișnuită, întârziată sau o scădere neașteptată a concentrației sevofluranului din amestecul inspirat comparativ cu calibrarea vaporizatorului poate fi asociată cu încălzirea excesivă a recipientului în care se află absorbantul de CO₂.

O reacție exotermă, accentuarea degradării sevofluranului și producerea compușilor de degradare pot să apară atunci când absorbantul de CO₂ se usucă, așa cum se întâmplă după o perioadă prelungită de circulație a gazului uscat prin recipientele în care se află respectivele materiale. Compușii de degradare ai sevofluranului (metanol, formaldehidă, monoxid de carbon și Compușii A, B, C și D) au fost observați în circuitul respirator al unui aparat experimental de anestezie în care s-au utilizat absorbanți de CO₂ uscați și concentrații maxime de sevofluran (8%) pe durata unor perioade îndelungate de timp (> 2 ore). Concentrațiile de formaldehidă observate la nivelul circuitului respirator de anestezie (utilizând materiale absorbante cu hidroxid de sodiu) au fost în concordanță cu concentrațiile plasmatice cunoscute că determină iritație respiratorie ușoară. Relevanța clinică a compușilor de degradare observați în aceste condiții experimentale extreme nu este cunoscută.

Când medicul suspectează că materialul absorbant al CO₂ poate fi uscat, trebuie să-l înlocuiască, anterior folosirii anesteziicelor volatile (precum sevofluran). Indicatorul de culoare al majorității absorbantelor de CO₂ nu se modifică neapărat ca rezultat al uscării. De aceea, lipsa unei modificări semnificative a culorii nu trebuie considerată ca o garanție a hidratării adecvate. Materialele absorbante ale CO₂ trebuie înlocuite în mod curent indiferent de starea indicatorului de culoare.

Pacienți cu boli coronare

Similar tuturor anesteziicelor, menținerea stabilității hemodinamice este importantă pentru a evita apariția ischemiei miocardice la pacienții cu boală arterială coronariană.

Pacienți supuși intervențiilor obstetrice

O atenție deosebită trebuie acordată în cazul utilizării sevofluranului în timpul anesteziei în obstetrică, din cauza efectului relaxant asupra uterului care poate duce la creșterea riscului de producere a unei

hemoragii uterine (vezi pct. 4.6).

Hipertermie malignă

La persoanele susceptibile, anesteziile inhalatorii halogenate pot declanșa o stare hipermetabolică la nivelul mușchilor scheletici care duce la apariția unei cereri crescute de oxigen și la apariția sindromului clinic denumit hipertermie malignă. Acest sindrom se caracterizează prin hipertermie, hipercapnie și poate include rigiditate musculară, tahicardie, tahipnee, cianoză, aritmie, și/sau instabilitate hemodinamică.

Unele dintre aceste simptome nespecifice pot de asemenea să apară în timpul anesteziei superficiale, hipoxiei acute, hipercapniei și hipovolemiei.

În studiile clinice, s-a raportat un caz de hipertermie malignă. În plus față de acesta, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de hipertermie malignă. Unele dintre aceste cazuri au fost fatale.

Tratamentul presupune întreruperea obligatorie a administrării substanței declanșatoare (de exemplu sevofluran), administrarea intravenoasă a dantrolenului sodic (pentru informații suplimentare privind tratamentul pacientului, consultați informațiile privind prescrierea pentru dantrolen sodic cu administrare intravenoasă) și inițierea terapiei de susținere. Acest tratament include eforturi energice pentru revenirea temperaturii corpului la normal, susținerea respirației și circulației conform recomandărilor și managementul dezechilibrului electrolitic-lichidian-acido-bazic.

Mai târziu, poate să apară insuficiența renală. De aceea trebuie monitorizată diureza și susținută la nevoie.

Hiperpotasemie postoperatorie

În perioada postoperatorie, utilizarea anesteziilor inhalatorii a fost asociată rar cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului care au ca rezultat aritmii cardiace și deces la copii. Pacienții cu afecțiuni neuromusculare latente precum și active, în special cei cu distrofie musculară Duchenne se pare că sunt cei mai vulnerabili. Utilizarea concomitentă de suxametonium s-a întâlnit în multe dintre aceste cazuri. Acești pacienți au prezentat concentrații plasmatiche crescute de creatinkinază și în unele cazuri mioglobinurie. Cu toate că prezentarea clinică este similară hipertermiei maligne, niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat semne și simptome de rigiditate musculară sau stare hipermetabolică. Se recomandă tratament prompt și intensiv al hiperkaliemiei și al aritmiilor cardiace rezistente, precum și evaluarea ulterioară pentru boala neuromusculară latentă.

S-au raportat cazuri izolate de prelungire a intervalului QT, foarte rar asociat cu torsada vârfurilor (în cazuri excepționale, letal). Este necesară precauție atunci când sevofluran se administrează la pacienți susceptibili.

S-au raportat cazuri izolate de aritmie ventriculară la copii cu boală Pompe.

Pacienți cu tulburări mitocondriale

La pacienții cu tulburări mitocondriale, la administrarea anesteziei generale, inclusiv a sevofluranului, este necesară precauție.

Pacienți cu boală hepatică

Din experiența de după punerea pe piață, post-operator, s-au raportat cazuri foarte rare de disfuncții hepatice sau hepatită cu sau fără icter.

Atunci când se decide ca sevofluran să se administreze la pacienții cunoscuți cu afecțiuni hepatice (inclusiv hepatită virală) (vezi pct. 4.3 și 4.8) sau care utilizează medicamente care produc disfuncții hepatice, este necesară o atenție deosebită.

Pacienții care sunt expuși repetat la hidrocarburi halogenate, inclusiv la sevofluran, în perioade relativ scurte de timp, pot să aibă risc crescut de afecțiuni hepatice.

Insuficiență renală

Datorită numărului mic de pacienți cu insuficiență renală (valoarea inițială a creatininemiei mai mare

de 1,5 mg/dl) studiate, nu s-a stabilit pe deplin profilul de siguranță a administrării sevofluranului la acest grup de pacienți. De aceea, sevofluranul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală.

Neurochirurgie

La pacienții cu risc crescut de hipertensiune intracraniană (HIC), sevofluranul trebuie administrat cu prudență coroborat cu manevre de reducere a HIC, cum este hiperventilația.

Convulsii

Rareori s-au raportat convulsii asociate utilizării sevofluranului.

Utilizarea sevofluranului a fost asociată cu convulsiile apărute la copii și la adolescenți, precum și la adulți cu sau fără factori de risc predispozanți. La pacienții cu factori de risc pentru convulsii este necesară o atenție deosebită atunci când se ia o decizie clinică înainte de utilizarea sevofluranului.

Profundimea anesteziei la copii trebuie să fie limitată. EEG poate să permită optimizarea dozei de sevofluran și ajută la evitarea dezvoltării activității convulsivante la pacienții cu predispoziție pentru convulsii (vezi pct. 4.4, Copii și adolescenți).

Copii și adolescenți

Utilizarea sevofluranului a fost asociată cu apariția convulsiilor. Multe dintre cazuri s-au întâlnit la copii, începând de la 2 luni și la adolescenți, majoritatea dintre aceștia neavând factori de risc predispozanți pentru convulsii. La pacienții cu factori de risc pentru convulsii este necesară o atenție deosebită atunci când se ia o decizie clinică înainte de utilizarea sevofluranului (vezi pct. 4.4 Convulsii).

La copii s-au mai observat mișcări distonice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că sevofluranul este sigur și eficient atunci când se utilizează concomitent cu o mare varietate de medicamente frecvent utilizate în intervențiile chirurgicale precum medicamente cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, medicamente pentru sistemul nervos autonom, relaxante ale musculaturii scheletice, antibiotice inclusiv aminoglicozide, hormoni și substituenți sintetici ai acestora, derivate de sânge și medicamente cu acțiune la nivelul sistemului cardiovascular, inclusiv epinefrină.

Din cauza riscului potențial de aritmie ventriculară, medicamentele beta-simpatomimetice așa cum este izoprenalina și medicamentele alfa- și beta-simpatomimetice așa cum sunt adrenalina și noradrenalina trebuie să se utilizeze cu precauție în timpul anesteziei cu sevofluran.

Inhibitori neselectivi MAO: risc de apariție a crizelor în timpul operației. Este, în general, recomandat ca tratamentul trebuie să fie întrerupt cu 2 săptămâni înainte de operație.

Sevofluran poate duce la hipotensiune arterială severă la pacienții tratați cu antagoniști ai calciului, în special derivatele de dihidropiridină.

Din cauza riscului efectului inotrop negativ cumulativ, este necesară prudență atunci când antagoniștii de calciu sunt utilizați concomitent cu anestezicele inhalatorii.

Utilizarea concomitentă de succinilcolină cu anestezice inhalatorii a fost asociată rar cu creșteri ale potasemiei care au ca rezultat aritmie cardiacă și deces la copii în timpul perioadei post operatorie.

Epinefrină/Adrenalină

Sevofluranul este similar izofluranului în ceea ce privește sensibilizarea miocardului la efectul proaritmogen al adrenalinei administrată exogen.

Simpatomimetice cu acțiune indirectă

În cazul utilizării concomitente a sevofluranului cu medicamente cu acțiune simpatomimetică indirectă

(amfetamină, efedrină) există riscul unui puseu hipertensiv. Se recomandă întreruperea tratamentului cu câteva zile înainte de operație.

Beta blocante

Sevofluranul poate să crească efectele inotrop, cronotrop și dromotrop negative ale beta blocantelor (blocând mecanismele cardiovasculare compensatorii). Pacienții trebuie informați cu privire la întreruperea administrării beta-blocantelor și că nu trebuie să întrerupă brusc luarea medicamentelor.

Anestezistul trebuie să fie informat cu privire la terapia cu beta-blocante.

Verapamil

Atunci când verapamil și sevofluran s-au administrat concomitent, s-a observat tulburarea conducerii atrioventriculare.

Inductori ai CYP2E1

Medicamentele care cresc activitatea izoenzimei CYP2E1 a citocromului P450, cum sunt izoniazida și alcoolul etilic, pot să crească metabolizarea sevofluranului și conduc la creșterea semnificativă a concentrațiilor fluorului în plasmă. Utilizarea concomitentă a sevofluranului și a izoniazidei poate potența efectele toxice hepatice ale izoniazidei.

Sunătoare

La pacienții care utilizează timp îndelungat preparate cu sunătoare s-au raportat hipotensiune arterială severă și întârziere în trezirea din anestezia cu anestezice halogenate inhalatorii.

Barbiturice

Administrarea sevofluranului este compatibilă cu barbituricele utilizate frecvent în practica chirurgicală.

Benzodiazepine și opioide

Benzodiazepinele și opioidele scad CMA a sevofluranului ca și celelalte anestezice inhalatorii. Administrarea sevofluranului este compatibilă cu benzodiazepinele și opioidele frecvent utilizate în practica chirurgicală.

Opioidele cum sunt alfentanil și sufentanil, atunci când sunt administrate concomitent cu sevofluran, pot să ducă la scădere sinergică a frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și a frecvenței respiratorii.

Anestezice cu administrare intravenoasă

Sunt necesare concentrații mai mici de sevofluran după utilizarea anestezicelor cu administrare intravenoasă, de exemplu propofol.

Protoxidul de azot

Ca și în cazul altor anestezice halogenate volatile, CMA a sevofluranului scade atunci când se administrează în combinație cu protoxidul de azot. CMA-ul echivalent este scăzut cu aproximativ 50% la adulți și aproximativ cu 25% la copii (vezi pct. 4.2, Menținerea).

Medicamente blocante neuromusculare

Ca și în cazul altor anestezice inhalatorii, sevofluranul influențează atât intensitatea cât și durata blocării neuromusculare de către miorelaxante ne-depolarizante. Atunci când se utilizează pentru suplimentarea anesteziei cu N₂O-alfentanil, sevofluranul potențează blocul neuromuscular indus de pancuronium, vecuronium sau atracurium. Ajustarea dozei pentru aceste miorelaxante atunci când se utilizează concomitent cu sevofluranul este similară cu cea necesară atunci când se utilizează isofluran. Nu a fost studiat efectul sevofluranului asupra succinilcolinei și durata blocării depolarizării neuromusculare.

La câteva minute după începerea administrării sevofluranului se observă reducerea dozei medicamentelor blocante neuromusculare care poate avea ca rezultat întârzierea condițiilor adecvate pentru intubația endotraheală sau miorelaxare necorespunzătoare din cauza potențării medicamentelor blocante neuromusculare.

Printre medicamentele ne-depolarizante s-a studiat interacțiunea cu vecuronium, pancuronium și atracurium. În absența unor ghiduri specifice: (1) pentru intubația endotraheală, nu se scade doza miorelaxantelor ne-depolarizante, și (2) în timpul menținerii anesteziei, doza miorelaxantelor ne-depolarizante este probabil să fie scăzută în comparație cu cea din timpul anesteziei cu N₂O/opioide.

Administrarea de doze suplimentare de relaxante musculare trebuie ghidată în funcție de răspunsul la stimularea nervoasă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Într-un studiu despre utilizarea sevofluranului în ultimul trimestru de sarcină s-a observat că are efect miorelaxant asupra uterului, ceea ce ar putea fi cauza unei sângerări uterine prelungite. Datele obținute despre administrarea în timpul nașterii se referă la un studiu mic care a inclus operații prin cezariană.

Datele provenite din utilizarea la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Studiile despre reproducerea la șobolani și iepuri după administrarea sevofluranului până la concentrații de 1 CMA (concentrația minimă alveolară) nu au arătat efecte toxice asupra fătului.

Sevo-Anesteran nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Travaliu și nașterea

Într-un studiu clinic, s-a demonstrat siguranța utilizării sevofluranului la mamă și copil atunci când s-a utilizat pentru anestezie în operație cezariană. Nu s-a demonstrat siguranța utilizării sevofluranului în timpul travaliului și a nașterii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sevofluranul se excretă în laptele matern. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a nu se administra Sevo-Anesteran, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile funcției de reproducere la șobolani și iepuri la doze de până la 1 CMA nu au arătat dovezi de afectare a fertilității ca urmare a utilizării sevofluranului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sevo-Anesteran are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că executarea activităților care necesită stare de vigilență mentală, cum ar fi folosirea utilajelor periculoase, poate fi afectată o perioadă de timp după anestezia generală (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ca toate anestezicele inhalatorii potente, Sevo-Anesteran poate determina deprimare cardio-respiratorie dependentă de doză. Majoritatea evenimentelor adverse sunt de intensitate ușoară până la moderată și sunt tranzitorii. Greața și vărsăturile sunt observate frecvent în perioada postoperatorie, cu incidențe similare celor observate în cazul utilizării altor anestezice inhalatorii. Aceste reacții adverse sunt consecințe frecvente ale intervenției chirurgicale și ale anesteziei generale care se pot datora anestezicului inhalator, altor medicamente administrate intraoperator sau post-operator și răspunsului clinic al pacientului la intervenția chirurgicală.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost după cum urmează:

La adulți: hipotensiune arterială, greață și vărsături;

La vârstnici: bradicardie, hipotensiune arterială și greață;

La copii: agitație, tuse, vărsături și greață.

Rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar

Toate reacțiile adverse, cel puțin posibil în legătură cu sevofluranul, raportate în studii clinice și în experiența de după punere pe piață sunt prezentate în tabelul următor, în funcție de sistemele și organele afectate utilizând clasificarea MedDRA, precum și de frecvență.

Sunt folosite următoarele grupe de frecvență:

- foarte frecvente (>1/10);
- frecvente (>1/100 și <1/10);
- mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100);
- rare (>1/10000 și <1/1000);
- foarte rare (<1/10000);
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață au fost raportate spontan de o populație la care nu se cunoaște rata expunerii. De aceea, nu se poate estima incidența corectă a evenimentelor adverse și frecvența este notată cu „frecvență necunoscută”. În studiile clinice, la pacienții care au utilizat sevofluran, tipul, severitatea și frecvența reacțiilor adverse au fost comparabile cu cele prezente la grupul de referință.

Date privind reacțiile adverse raportate în studii clinice și în perioada de după punerea pe piață

Rezumatul celor mai frecvente reacții adverse din studiile clinice cu sevofluran și după punerea pe piață		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvență necunoscută	Reacție anafilactică ¹ Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate ¹
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Somnolență Amețeli Cefalee
	Frecvență necunoscută	Convulsii ^{2,3} Distonie
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Bradicardie
	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular complet
	Frecvență necunoscută	Stop cardiac Prelungirea intervalului QT asociată cu torsade ale vârfurilor
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Tulburări respiratorii Laringospasm
	Frecvență necunoscută	Bronhospasm Dispnee ¹ Wheezing ¹
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Vărsături

Rezumatul celor mai frecvente reacții adverse din studiile clinice cu sevofluran și după punerea pe piață		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	Frecvente	Sialoree
Tulburări hepatobiliare	Frecvență necunoscută	Hepatită ^{1, 2} Insuficiență hepatică ^{1, 2} Necroză hepatică ^{1, 2}
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvență necunoscută	Dermatită de contact ¹ Prurit Erupecie cutanată tranzitorie ¹ Edem al feței ¹ Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Frisoane Pirexie
	Frecvență necunoscută	Disconfort la nivelul zonei precordiale și peretelui toracic ¹ Hipertermie malignă ^{1, 2}
Investigații diagnostice	Frecvente	Glicemie anormală Teste funcționale hepatice modificate ⁵ Modificare a leucocitelor sanguine Creșterea fluorurilor ¹
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Hipotermie

¹ Vezi pct. 4.8 - Descrierea reacțiilor adverse selectate.

² Vezi pct. 4.4

³ Vezi pct. 4.8 - Copii.

⁴ După punerea pe piață, s-au raportat foarte rar cazuri de stop cardiac după utilizarea sevofluranului.

⁵ S-au raportat ocazional cazuri de modificări tranzitorii ale testelor funcționale hepatice după utilizarea sevofluranului și a medicamentelor din aceeași clasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul și după anestezia cu sevofluran poate să apară creșterea temporară a concentrațiilor plasmatice ale fluorurilor anorganice. Concentrațiile fluorurilor anorganice ating valoarea maximă în termen de două ore de la terminarea anesteziei cu sevofluran și revin la concentrațiile pre-operatorii în termen de 48 ore.

În studiile clinice, creșterea concentrațiilor fluorurilor nu a fost asociată cu tulburări ale funcției renale.

Există cazuri rare de hepatită post-operatorie. În plus, după punerea pe piață s-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică și necroză hepatică asociate cu utilizarea anesteziilor volatile potente, inclusiv a sevofluranului.

Totuși, incidența reală și relația de cauzalitate între aceste evenimente și sevofluran nu este certă (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri rare de hipersensibilitate (inclusiv dermatită de contact, erupții cutanate tranzitorii, dispnee, wheezing, senzație de disconfort toracic, umflare a feței, sau reacție anafilactică), în special în asociere cu expunerea profesională pe termen lung la anesteziile inhalatorii, inclusiv la sevofluran.

La persoanele sensibile, anesteziile inhalatorii puternice pot declanșa o stare hipermetabolică a mușchilor scheletici care determină un necesar mare de oxigen și un sindrom clinic cunoscut sub numele de hipertermie malignă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Utilizarea sevofluranului a fost asociată cu convulsii. Multe dintre acestea au apărut la copii începând de la vârsta de 2 luni și la adolescenți, dintre care majoritatea nu au avut factori de risc predispozanți. Raționamentul clinic ar trebui să fie exercitat atunci când se utilizează sevofluran la pacienții care pot avea factori de risc pentru convulsii (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul producerii unui supradozaj, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea administrării medicamentului;
- menținerea permeabilității căilor respiratorii;
- începerea ventilației asistate sau controlate cu administrarea de oxigen 100%;
- menținerea unei hemodinamici adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice generale, derivați halogenați ai hidrocarburilor, codul ATC: N01AB08

Modificările efectelor clinice ale sevofluranului urmează rapid celor ale concentrației acestuia din amestecul inspirat.

Efecte cardiovasculare

Ca în cazul altor medicamente inhalatorii, sevofluranul deprimă funcția cardio-vasculară într-o manieră dependentă de doză. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, creșterile concentrației sevofluranului au determinat scăderea valorii medii a tensiunii arteriale, dar nu a determinat modificarea frecvenței cardiace. În acest studiu, sevofluranul nu a determinat modificarea concentrației plasmatică a noradrenalinei.

Efecte neurologice

Nu s-au observat semne de convulsii în timpul programului de dezvoltare clinică pentru sevofluran.

La pacienții cu presiune intracraniană (PIC) normală, sevofluranul a avut un efect minim asupra PIC și s-a păstrat capacitatea de răspuns la CO₂. Nu s-a studiat siguranța administrării sevofluranului la pacienții cu PIC crescută.

La pacienții cu risc de creștere a PIC, Sevo-Anesteran trebuie administrat cu precauție în asociere cu manevre de reducere a PIC cum ar fi hiperventilația.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Solubilitatea scăzută în sânge a sevofluranului determină concentrații alveolare care cresc repede după inducție și scad repede după întreruperea inhalării medicamentului.

La om, <5% din cantitatea absorbită de sevofluran este metabolizată.

Eliminarea pulmonară rapidă și extensivă a sevofluranului reduce la minimum cantitatea de anestezic disponibilă pentru metabolizare.

Sevofluranul este defluorinat pe calea enzimei 2E1 a citocromului P450 (CYP) rezultând sinteza de hexafluoroizopropanol (HFIP) cu eliberarea de fluorură anorganică și dioxid de carbon (sau a unui fragment de carbon). HFIP este apoi conjugat rapid cu acid glucuronic și excretat în urină.

Metabolizarea sevofluranului poate fi potențată de către inductorii cunoscuți ai CYP2E1 (de exemplu: izoniazidă și alcool etilic), dar nu este indusă de către barbiturice.

În timpul și după anestezia cu sevofluran pot să apară creșteri tranzitorii ale concentrației plasmatice a fluorurii anorganice. În general, concentrațiile fluorurii anorganice ating valorile maxime în decurs de 2 ore după terminarea anesteziei cu sevofluran și revin la valorile preoperatorii în decurs de 48 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la animale au evidențiat că este bine menținută circulația hepatică și renală în cazul utilizării sevofluranului.

Sevofluranul determină diminuarea ratei de metabolizare cerebrală a oxigenului (RMCO₂) într-o manieră analoagă celei observate în cazul utilizării izofluranului. S-a observat o reducere cu aproximativ 50% a RMCO₂ în cazul unor concentrații apropiate valorii de 2 CMA. Studiile efectuate la animale au demonstrat că sevofluranul nu are un efect semnificativ asupra fluxului sanguin cerebral.

La animale, sevofluranul suprimă semnificativ activitatea electroencefalografică (EEG) comparabil cu dozele echipotente de izofluran. Nu există dovezi conform cărora utilizarea sevofluranului se asociază cu activitate epileptiformă în cazul normocapniei sau hipocapniei. Spre deosebire de enfluran, tentativele de provocare cu stimuli auditivi ritmici a activității EEG asemănătoare convulsiilor în cazul hipocapniei nu au avut rezultat pozitiv.

Într-un număr de studii efectuate la șobolani, Compusul A a avut un efect nefrototoxic minim în cazul concentrațiilor de 50-114 ppm timp de 3 ore. Efectul toxic a fost caracterizat prin necroza sporadică a celulelor tubului contort proximal. Mecanismul acestui efect toxic renal la șobolani nu este cunoscut și nu s-a stabilit relevanța acestuia la om. Valorile prag comparabile la om pentru nefrotoxicitatea Compusului A sunt presupuse a fi 150-220 ppm. Concentrațiile Compusului A determinate în practica clinică de rutină sunt, în medie, de 19 ppm la adulți (maximum 32 ppm) în cazul utilizării calcei sodice ca material absorbant al CO₂.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul.

6.2 Incompatibilități

Sevofluranul este stabil atunci când este păstrat în condiții de lumină ambientală normală. Nu are loc degradarea decelabilă a sevofluranului în prezența acizilor puternici sau a căldurii. Sevofluranul nu determină corodarea oțelului inoxidabil, bronzului, aluminiului, bronzului nichelat, bronzului cromat sau a aliajului cupru-beriliu.

Degradarea chimică poate să apară după expunerea anestezicelor inhalatorii la absorbantele de CO₂ în interiorul aparatelor de anestezie. Când se utilizează așa cum este indicat, cu materiale absorbante noi, degradarea sevofluranului este minimă, iar formarea ulterioară a compușilor de degradare este

intensificată prin creșterea temperaturii materialelor absorbante, uscarea materialelor absorbante ale CO₂ (mai ales a celor care conțin hidroxid de potasiu, de exemplu: Baralyme), creșterea concentrației sevofluranului și diminuarea fluxului de gaz proaspăt. Sevofluran poate suferi degradare alcalină pe două căi. Prima rezultă prin pierderea acidului fluorhidric cu formarea pentafluoroizopropanil-fluorometil eterului (PIFE sau mai cunoscut sub denumirea de Compus A). A doua cale de degradare a sevofluranului necesită doar prezența materialelor absorbante ale CO₂ și duce la disocierea sevofluranului în hexafluoroizopropanol (HFIP) și formaldehidă. HFIP este un compus inactiv, lipsit de efect genotoxic, glucuronizat rapid și apoi excretat și are o toxicitate comparabilă cu cea a sevofluranului. Formaldehida este prezentă în timpul proceselor metabolice normale. După expunerea la un material absorbant foarte uscat, formaldehida se poate degrada ulterior rezultând metanol și format. Formatul poate contribui la sinteza monoxidului de carbon în prezența temperaturii crescute. Metanolul poate reacționa cu Compusul A determinând apariția Compusului B prin adăugarea grupării metoxi. Compusul B poate suferi eliminări ulterioare a HF rezultând compușii C, D și E. În prezența materialelor absorbante foarte uscate, mai ales a celor care conțin hidroxid de potasiu (de exemplu: Baralyme) poate să apară formarea de formaldehidă, metanol, monoxid de carbon, Compus A și, poate, a unor compuși de degradare ai acestuia, Compușii C, D și E.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, conținând 100 ml (151,7 g) lichid pentru vapori de inhalat, prevăzut cu capac cu filet din PP, cu con (peliculă) din PEJD/PEID și adaptor (inel) din PP, pentru vaporizator.

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, conținând 250 ml (379,25 g) lichid pentru vapori de inhalat, prevăzut cu capac cu filet din PP, cu con (peliculă) din PEJD/PEID și adaptor (inel) din PP, pentru vaporizator.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Sevofluranul trebuie administrat prin intermediul unui vaporizator special calibrat pentru sevofluran, folosind un sistem de administrare special conceput pentru vaporizatori cu sevofluran sau alt sistem specific cu vaporizator pentru sevofluran.

Nu trebuie permisă uscarea absorbantelor de CO₂ în timpul administrării anesteziilor inhalatorii.

S-a raportat că unele anestezice halogenate interacționează cu absorbantele uscate de CO₂ formând monoxid de carbon. Cu toate acestea, pentru a reduce la minimum riscul de formare a monoxidului de carbon în circuitele închise de respirație și posibilitatea de creștere a concentrațiilor de carboxihemoglobină, nu trebuie permisă uscarea materialelor absorbante ale CO₂. Au existat cazuri rare de producere excesivă de căldură, fum și foc în aparatele de anestezie atunci când s-a utilizat sevofluran în asociere cu absorbante uscate de CO₂. Dacă se suspectează că materialul absorbant al CO₂ este uscat, acesta trebuie înlocuit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13626/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.