

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sevofluran Baxter 100% lichid pentru vapori de inhalat

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sevofluran 100%

Excipient cu efect cunoscut:

Nici unul

Medicamentul conține numai substanța activă, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Lichid pentru vapori de inhalat

Lichid limpede, incolor

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Inducția și menținerea anesteziei generale la adulți, adolescenți și copii.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Premedicația trebuie aleasă în funcție de nevoile individuale ale pacientului, la alegerea medicului anesteziat.

#### Anestezie chirurgicală

Concentrația sevofluranului ce este livrat printr-un vaporizator în timpul anesteziei trebuie să fie cunoscută. Aceasta poate fi realizată prin utilizarea unui vaporizator calibrat special pentru a fi utilizat cu sevofluran.

#### Inducția anesteziei

Dozele trebuie individualizate și ajustate pentru efectul dorit, conform vârstei și stării clinice a pacientului.

Poate fi administrat un barbituric cu durată scurtă de acțiune sau un alt medicament de inducție administrat intravenos, urmat de inhalarea sevofluranului.

Inducția cu sevofluran poate fi obținută prin inhalarea de sevofluran 0,5-1,0% în oxigen (O<sub>2</sub>) cu sau fără protoxid de azot (N<sub>2</sub>O), crescând concentrația cu câte 0,5-1,0% sevofluran până la o valoare maximă de 8% la adulți și copii și adolescenți, până când este atinsă profunzimea dorită a anesteziei.

La adulți, concentrațiile inspirate de până la 5% sevofluran realizează de obicei o anestezie adecvată pentru o intervenție chirurgicală în mai puțin de două minute. La copii și adolescenți, concentrațiile

inspirate de până la 7% sevofluran realizează, în general, o anestezie adecvată pentru o intervenție chirurgicală în mai puțin de două minute.

#### Mentținerea anesteziei

Un nivel adecvat de anestezie pentru o intervenție chirurgicală poate fi menținut prin inhalarea de 0,5-3% sevofluran în O<sub>2</sub> cu sau fără N<sub>2</sub>O.

<b>Tabelul 1</b>		
<b>Valorile CAM pentru pacienții adulți și pediatrici, în funcție de vârstă</b>		
<b>Vârsta pacientului (ani)</b>	<b>Sevofluran în oxigen</b>	<b>Sevofluran în 65% N<sub>2</sub>O/35% O<sub>2</sub></b>
0 - 1 luni *	3,3%	
1 - < 6 luni	3,0%	
6 luni - < 3 ani	2,8%	2,0% <sup>@</sup>
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

\* Nou născuți la termen. CAM la sugari prematuri nu a fost determinat.  
<sup>@</sup> la pacienții pediatrici cu vârsta 1 - < 3 ani, a fost utilizat 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub>

#### Revenirea din anestezie

Duratele de revenire sunt în general scurte după anestezia cu sevofluran. În consecință, pacienții pot necesita precoce analgezice postoperatorii.

#### Vârșnici

CAM scade cu creșterea vârștei. Concentrația medie de sevofluran pentru atingerea CAM la persoanele cu vârșta de 80 de ani este aproximativ 50% din cea necesară pentru o persoană cu vârșta de 20 de ani.

#### Copii și adolescenți

A se consulta tabelul 1 pentru valorile CAM pentru pacienții copii și adolescenți, conform vârștei, când este utilizat în O<sub>2</sub> cu sau fără utilizarea concomitentă a N<sub>2</sub>O.

### **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 tulburări hepatice, febră sau leucocitoză de etiologie necunoscută, după anestezie cu unul din acești agenți).

Sevofluranul nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de hepatită confirmată datorată unui anestezic inhalator halogenat sau antecedente de insuficiență hepatică moderată sau severă neexplicată, cu icter, febră și eozinofilie, după anestezie cu sevofluran.

Sevofluranul nu trebuie utilizat la pacienții cu predispoziție genetică cunoscută sau suspicioasă de hipertermie malignă.

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Sevofluranul trebuie administrat numai de către persoane instruite în ceea ce privește administrarea anesteziei generale. Trebuie să fie disponibile pentru situații de urgență facilități pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, ventilație artificială, administrarea suplimentară de oxigen și resuscitare circulatorie. Toți pacienții anesteziați cu sevofluran trebuie să fie monitorizați permanent, incluzând efectuarea de electrocardiograme (ECG), măsurarea tensiunii arteriale (TA), a saturației în

oxigen și dioxid de carbon (CO<sub>2</sub>) la sfârșitul expirului. Concentrația sevofluranului, care este administrat printr-un vaporizator în timpul anesteziei, trebuie să fie cunoscută. Deoarece anesteziicele volatile diferă în proprietățile lor fizice, trebuie utilizate vaporizatoarele calibrate special pentru sevofluran. Administrarea anesteziei generale trebuie individualizată, bazată pe răspunsul pacientului. Pe măsură ce anestezia este mai profundă, hipotensiunea arterială și deprimarea respiratorie se accentuează.

În timpul menținerii anesteziei, creșterea concentrației de sevofluran determină scăderea tensiunii arteriale în mod dependent de doză. Scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate fi asociată cu profunzimea anesteziei și în astfel de cazuri poate fi corectată prin scăderea concentrației de sevofluran. Din cauza insolubilității sevofluranului în sânge, schimbările hemodinamice pot apărea mai rapid decât cu alte anesteziice volatile. Revenirea după anestezia generală trebuie monitorizată cu atenție înainte ca pacienții să fie scoși din salonul de recuperare.

Revenirea este, în general, rapidă după anestezia cu sevofluran; de aceea, este posibil să fie necesară administrarea postoperatorie precoce de analgezice.

Deși recuperarea conștienței în urma administrării de sevofluran apare de obicei în câteva minute, nu a fost studiat impactul asupra funcției intelectuale în următoarele două, trei zile după anestezie. La fel ca și pentru alte anesteziice, micile schimbări ale dispoziției pot persista timp de mai multe zile după administrare (vezi pct. 4.7).

#### Pacienți cu boli coronare

La fel ca pentru toate anesteziicele, menținerea stabilității hemodinamice este importantă pentru evitarea ischemiei miocardice la pacienți cu afecțiuni coronariene.

#### Pacienți supuși intervențiilor obstetrice

Anestezia pentru intervenții obstetricale trebuie realizată cu precauție datorită efectului relaxant al sevofluranului asupra uterului și creșterii hemoragiei uterine (vezi pct. 4.6).

#### Pacienți supuși intervențiilor neurochirurgicale

La pacienții cu risc de creștere a presiunii intracraniene, sevofluranul trebuie administrat cu atenție, în asociere cu manevre de reducere a presiunii intracraniene, precum hiperventilația.

#### Crize convulsive

Au fost raportate cazuri rare de crize convulsive în asociere cu utilizarea de sevofluran.

Utilizarea de sevofluran a fost asociată cu crize convulsive apărute la copii, adolescenți și adulți tineri, precum și la adulți mai în vârstă, cu sau fără factori de risc predispozanți. Utilizarea sevofluranului la pacienți care pot prezenta risc de convulsii trebuie evaluată clinic. La copii și adolescenți este esențială limitarea profunzimii anesteziei. Monitorizarea funcției cerebrale (electroencefalogramă (EEG)) poate permite optimizarea dozării sevofluranului și poate ajuta la evitarea apariției convulsiilor la pacienții cu predispoziție pentru crize convulsive (vezi pct. 4.4 – Copii și adolescenți).

#### Pacienți cu lezare renală

Cu toate că datele din studiile clinice controlate pentru debite mici sunt limitate, rezultatele din studiile pe pacienți și pe animale sugerează existența unui potențial pentru lezarea renală, care se presupune a se datora compusului A. Studiile la oameni și animale demonstrează că sevofluranul administrat pentru mai mult de 2 CAM oră și la debite de gaz proaspăt < 2 l/min poate fi asociat cu proteinurie și glicozurie. A se vedea și pct. 5.1.

Nivelul expunerii la Compusul A la care se poate aștepta apariția nefrotoxicității clinice nu a fost stabilit. Trebuie luați în considerare toți factorii care conduc la expunerea umană la Compusul A, în special durata expunerii, debitul de gaz proaspăt, și concentrația sevofluranului.

Concentrația sevofluranului inspirat și debitul de gaz proaspăt trebuie ajustate pentru a minimiza expunerea la Compusul A. Expunerea la sevofluran nu trebuie să depășească 2 CAM oră la debite de 1 la <2 l/min. Nu sunt recomandate debite de gaz proaspăt <1 l/min.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Sevofluran trebuie administrat cu atenție la pacienții cu funcția renală afectată (RFG (rata filtrării glomerulare)  $\leq 60$  ml/min ); funcția renală trebuie monitorizată postoperator.

#### Pacienți cu boală hepatică

Din experiența post punere pe piață au fost raportate cazuri foarte rare, ușoare, moderate sau grave, de insuficiență hepatică sau hepatită postoperatorie (cu sau fără icter). Trebuie judecat din punct de vedere clinic, în cazul administrării sevofluran la pacienți cu afecțiuni hepatice preexistente sau la cei aflați în tratament cu medicamente care determină disfuncție hepatică. La pacienții care au dezvoltat tulburări hepatice, icter, febră neexplicată sau eozinofilie după administrarea altor anestezice inhalatorii se recomandă evitarea administrării de sevofluran dacă este posibilă anestezia cu medicamente administrate intravenos sau anestezia regională (vezi pct. 4.8).

#### Pacienți cu tulburări mitocondriale

Trebuie avută grijă la administrarea anesteziei generale, inclusiv cu sevofluran, la pacienții cu tulburări mitocondriale.

#### Circumstanțe ale pacientului care necesită evaluare

Trebuie acordată atenție deosebită la calcularea dozelor pentru pacienți hipovolemici, cu hipotensiune arterială, slăbiți sau compromiși hemodinamic, de exemplu din cauza medicației concomitente.

Pacienții expuși repetat într-un interval relativ scurt la hidrocarburi halogenate, inclusiv sevofluran, pot avea un risc crescut de afectare hepatică.

Au fost primite rapoarte izolate despre prelungirea QT, foarte rar asociate torsadei vârfurilor (letal în cazuri excepționale). Trebuie avută grijă la administrarea de sevofluran la pacienții susceptibili.

#### Hipertermia malignă

La pacienții cu predispoziție, anestezicele inhalatorii potente pot declanșa o stare hipermetabolică a musculaturii scheletice, cu creșterea consecutivă a cererii de oxigen și apariția sindromului clinic cunoscut sub numele de hipertermie malignă. La utilizarea de sevofluran au fost raportate cazuri rare de hipertermie malignă (vezi, de asemenea, pct. 4.8). Sindromul clinic este semnalat de hipercapnie și poate include rigiditate musculară, tahicardie, tahipnee, cianoză, aritmii, și/sau presiune sanguină instabilă. Unele din aceste semne nespecifice pot de asemenea să apară în timpul anesteziei superficiale, hipoxiei acute, hipercapniei și hipovolemiei. Au fost raportate consecințe fatale ale hipertermiei maligne cu sevofluran. Tratamentul include întreruperea administrării agenților declanșatori (de exemplu sevofluran), administrarea intravenoasă de dantrolen sare de sodiu și instituirea măsurilor terapeutice suportive. Insuficiența renală poate să apară ulterior, de aceea trebuie monitorizată și, dacă este posibil, susținută diureza.

Utilizarea de anestezice inhalatorii a fost asociată cu rare creșteri ale valorilor potasiului seric, care a rezultat în aritmii cardiace și deces, la pacienții pediatrici, în timpul perioadei postoperatorii.

Pacienții cu boli neuromusculare latente sau manifeste, în special distrofia musculară Duchenne, par să fie cei mai vulnerabili. Utilizarea concomitentă de succinilcolină a fost asociată cu aproape toate (dar nu toate) aceste cazuri. Acești pacienți au avut de asemenea creșteri semnificative ale valorilor serice ale creatinkinazei și, în unele cazuri, schimbări ale urinei consistente cu mioglobulinuria. În ciuda asemănării în manifestare cu hipertermia malignă, nici unul din acești pacienți nu au prezentat semne sau simptome de rigiditate musculară sau stare hipermetabolică. Este recomandată intervenția precoce și agresivă pentru tratarea hiperkaliemiei și aritmiei refractare, precum și evaluarea ulterioară pentru boală neuromusculară latentă.

#### Înlocuirea absorbantilor de CO<sub>2</sub> uscați

Reacția exotermică care apare între sevofluran și absorbantii de CO<sub>2</sub> crește pe măsură ce absorbantii de CO<sub>2</sub> se deshidratează, așa cum se întâmplă în cazul pasajului unui gaz uscat, pe o perioadă îndelungată, prin recipientele cu absorbant de CO<sub>2</sub>. În rare cazuri, a fost raportată apariția unei încălziri excesive, a fumului și/sau focului în vaporizatorul pentru anestezie, în cursul utilizării simultane de sevofluran și un absorbant de CO<sub>2</sub> uscat, în special aceia care conțin hidroxid de potasiu.

O întârziere neașteptată a creșterii concentrației de sevofluran inspirat sau o scădere neașteptată a concentrației de sevofluran inspirat față de valoarea setată a vaporizatorului pot fi un semn de supraîncălzire a recipientului cu absorbant de CO<sub>2</sub>.

Reacția exotermică, degradarea crescută a sevofluranului, și generarea de produși de degradare pot să apară când absorbantii de CO<sub>2</sub> se deshidratează, așa cum se întâmplă în cazul pasajului unui gaz uscat, pe o perioadă îndelungată, prin recipientele cu absorbant de CO<sub>2</sub>. Produșii de degradare a sevofluranului (metanol, formaldehidă, monoxid de carbon, compușii A, B, C, și D) au fost observați în circuitul respirator al unui aparat experimental de anestezie, cu folosirea de absorbant de CO<sub>2</sub> uscați, și o concentrație maximă de sevofluran (8%) pentru o perioadă extinsă de timp (≥ 2 ore). Concentrația de formaldehidă observată în circuitul anestezic respirator (la utilizarea de absorbant de CO<sub>2</sub> conțin hidroxid de sodiu) a fost consistentă cu valorile cunoscute a cauza iritație respiratorie ușoară. Nu este cunoscută relevanța clinică a produșilor de degradare observați în acest model experimental extrem.

Dacă medicul curant suspicionează că absorbantul de CO<sub>2</sub> este uscat, acesta trebuie înlocuit înainte de administrarea sevofluranului. Indicatorul de culoare al majorității absorbantelor de CO<sub>2</sub> nu se modifică obligatoriu atunci când absorbantul este uscat. Prin urmare, absența unei modificări semnificative a culorii nu trebuie considerată un semn sigur al unei umidități suficiente. Absorbantul de CO<sub>2</sub> trebuie înlocuit periodic, indiferent de indicatorul de culoare (vezi pct. 6.6).

#### Copii și adolescenți

Utilizarea de sevofluran a fost asociată cu crize convulsive. Majoritatea acestora au apărut la copii, adolescenți și adulți tineri, începând cu vârsta de 2 luni, cei mai mulți dintre aceștia neavând factori de risc predispozanți. Utilizarea sevofluranului la pacienți care pot prezenta risc de convulsii trebuie evaluată clinic (vezi pct. 4.4 – Crize convulsive).

Revenirea rapidă la copii și adolescenți poate determina apariția unei stări de agitație de scurtă durată, cu întârzierea cooperării (la aproximativ 25% din copiii și adolescenții anesteziați).

Au fost raportate cazuri izolate de aritmie ventriculară la pacienții pediatrici cu boala Pompe.

La copiii și adolescenții la care s-a administrat sevofluran pentru inducția anesteziei pot să apară mișcări distonice, care dispar fără tratament. Relația cu administrarea de sevofluran nu este sigură.

#### Sindrom Down

La copiii și adolescenții cu sindrom Down a fost raportată o prevalență și un grad de bradicardie semnificativ crescute în timpul și după inducția cu sevofluran.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Sevofluranul a fost arătat a fi sigur și eficient la administrarea concomitentă cu o largă varietate de agenți utilizați obișnuit în situații chirurgicale, precum agenți ai sistemului nervos central, medicamente pentru sistemul autonom, relaxante ale mușchilor scheletici, agenți antiinfecțioși inclusiv aminoglicozide, hormoni și substituenți sintetici, produse derivate din sânge, medicamente cardiovasculare inclusiv epinefrină.

#### Protoxid de azot

La fel ca și pentru alte anestezice volatile halogenate, CAM a sevofluranului este scăzută la administrarea în combinație cu protoxid de azot. CAM echivalentă este redusă cu aproximativ 50% la adulți și aproximativ 25% la pacienții pediatrici (vezi pct. 4.2 – Menținerea anesteziei).

#### Agenți blocanți neuromusculari

La fel ca și alte anestezice volatile halogenate, sevofluranul afectează atât intensitatea cât și durata blocării neuromusculare produsă de relaxantele musculare nedepolarizante. Atunci când este utilizat pentru suplimentarea anesteziei cu alfentanil – N<sub>2</sub>O, sevofluranul potențează blocul neuromuscular indus de pancuroniu, vecuroniu sau atracuriu. Ajustarea dozelor pentru aceste relaxante musculare la administrarea

concomitentă cu sevofluran este similară cu cea necesară pentru isofluran. Nu a fost studiat efectul sevofluranului asupra succinilcolinei și a duratei blocadei neuromusculare depolarizantă.

Reducerea dozei agenților blocați neuromusculari în timpul inducției anesteziei poate avea ca rezultat întârzierea instalării condițiilor necesare pentru intubarea endotraheală, sau relaxarea musculară inadecvată, deoarece potențarea agenților blocați neuromusculari este observată la câteva minute după începerea administrării de sevofluran.

Dintre agenții nedepolarizanți, au fost studiate interacțiunile cu vecuroniu, pancuroniu și atracuriu. În absența unui ghid specific: (1) pentru intubarea endotraheală, nu se reduce doza relaxantelor musculare nedepolarizante; și (2) în timpul menținerii anesteziei, este probabil să se reducă doza relaxantelor musculare nedepolarizante în comparație cu anestezia N<sub>2</sub>O/opioid. Administrarea de doze suplimentare de relaxante musculare trebuie ghidată de răspunsul la stimularea nervoasă.

#### Benzodiazepinele și opiaceele

Benzodiazepinele și opiaceele pot să scadă CAM de sevofluran în aceeași manieră ca și alte anestezice inhalatorii. Administrarea sevofluranului este compatibilă cu benzodiazepinele și opiaceele așa cum sunt utilizate obișnuit în practica chirurgicală.

Opioidul precum fentanil, alfentanil și sufentanil, combinate cu sevofluran, pot duce la o scădere sinergică a frecvenței cardiace, presiunii sanguine și a frecvenței respiratorii.

#### Betablocante

Sevofluranul poate crește negativ efectele inotropic, cronotropic și dromotropic ale betablocantelor prin blocarea mecanismelor compensatorii cardiovasculare.

#### Epinefrină/adrenalină

Sevofluranul este similar cu izofluranul în ceea ce privește sensibilizarea miocardului la efectul aritmogen al adrenalinei administrate exogen; doza prag de adrenalină care produce tulburări de ritm ventricular multiple a fost stabilită la 5 micrograme/kg.

#### Inductori ai CYP 2E1

Medicamentele și substanțele care cresc activitatea izoenzimei CYP 2E1 a citocromului P450, cum sunt izoniazida și alcoolul etilic, pot crește metabolizarea sevofluranului, determinând creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de fluoruri. Utilizarea concomitentă a sevofluranului și izoniazidei poate potența efectul hepatotoxic al izoniazidei.

#### Simpatomimetice cu acțiune indirectă

Există riscul apariției unui puseu de hipertensiune arterială la utilizarea concomitentă de sevofluran și medicamente simpatomimetice (amfetamine, efedrină).

#### Verpamil

S-a observat afectarea conducerii atrio-ventriculare în timpul administrării concomitente de verpamil și sevofluran.

#### Sunătoare

La pacienții tratați pe termen lung cu sunătoare s-a raportat hipotensiune severă și întârziere la revenirea din anestezia cu anestezice halogenate inhalatorii.

#### Barbiturice

Administrarea de sevofluran este compatibilă cu barbiturice, propofol și alte anestezice intravenoase utilizate obișnuit. După folosirea unui anestezic intravenos pot fi necesare concentrații mai reduse de sevofluran.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date privind efectele asupra femeilor gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).; astfel, sevofluranul trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă, care nu utilizează contracepția numai dacă este absolut necesar.

#### Travaliu și naștere

În studiile clinice, siguranța sevofluranului a fost demonstrată pentru mame și nou-născuți atunci când a fost utilizat pentru anestezia în timpul operației cezariene. Siguranța sevofluranului nu a fost demonstrată în timpul travaliului și a nașterii pe cale vaginală.

Trebuie avută grijă la folosirea în anestezia obstetricală din cauza efectului relaxant al sevofluranului asupra uterului și a creșterii hemoragiei uterine.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sevofluranul se excretă în laptele uman. Administrarea sevofluranului la femeile care alăptează trebuie efectuată cu precauție.

#### Fertilitatea

Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu există date privind efectele asupra fertilității la om.

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

Pacienții trebuie sfătuiți că efectuarea de activități ce necesită vigilență, precum conducerea de vehicule și folosirea utilajelor, poate fi afectată pentru o perioadă de timp după anestezia generală (vezi pct. 4.4).

Pacienții nu trebuie să conducă vehicule după anestezia cu sevofluran pe parcursul unei perioade stabilite de medicul anesteziat.

### **4.8 Reacții adverse**

#### **Rezumatul profilului de siguranță**

La fel ca alte anestezice inhalatorii potente, sevofluranul poate produce deprimare cardiacă și respiratorie dependentă de doză. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și tranzitorii. În perioada postoperatorie au fost raportate greață și vărsături – simptome care apar frecvent după o intervenție chirurgicală și anestezie generală – care se pot datora anestezicului inhalator, altor medicamente administrate intraoperator sau postoperator sau reacției pacientului la intervenția chirurgicală.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt după cum urmează:

La pacienții adulți: hipotensiune, greață și vomisment;

La pacienții vârstnici: bradicardie, hipotensiune și greață; și

La pacienții pediatrici: agitație, tuse, vomismente și greață.

#### **Rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar**

Toate reacțiile adverse, cel puțin posibil asociate cu sevofluran, din studiile clinice și din experiența post comercializare, sunt prezentate în tabelul de mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, termen preferat și frecvență. Sunt utilizate următoarele grupări pentru frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), inclusiv rapoarte izolate. Reacțiile adverse post comercializare sunt raportate voluntar dintr-o populație cu o rată de expunere necunoscută. Astfel nu este posibilă estimarea incidenței reale a reacțiilor adverse și frecvența este “cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)”. Felul, severitatea și frecvența reacțiilor adverse la pacienții cu sevofluran în studiile clinice au fost comparabile cu reacțiile adverse ale pacienților cu medicamentul de referință.

**Date privind reacțiile adverse, rezultate din studii clinice și experiența post comercializare**

<b>Rezumatul celor mai frecvente reacții adverse pentru sevofluran în studii clinice și experiența post comercializare</b>		
<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	necunoscută	Reacție anafilactică <sup>1</sup> Reacție anafilactoidă Hipersensibilitate <sup>1</sup>
Tulburări psihice	foarte frecvente mai puțin frecvente	Agitație Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente cu frecvență necunoscută	Somnolență Amețeală Cefalee Convulsie <sup>2,3</sup> Distonie Presiune intracraniană crescută
Tulburări cardiace	foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente cu frecvență necunoscută	Bradicardie Tahicardie Bloc atrioventricular complet, tulburări de ritm cardiac (incluzând tulburări de ritm ventriculare), fibrilație atrială, extrasistole (ventriculare, supraventriculare, bigeminism) Stop cardiac <sup>4</sup> Fibrilație ventriculară Torsada vârfurilor Tahicardie ventriculară QT prelungit pe electrocardiogramă
Tulburări vasculare	foarte frecvente frecvente	Hipotensiune Hipertensiune
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente cu frecvență necunoscută	Tuse Tulburare respiratorie Depresie respiratorie Laringospasm Obstrucția căilor respiratorii Apnee Astmă Hipoxie Bronhospasm Dispnee <sup>1</sup>



		Wheezing <sup>1</sup> Apnee
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente  frecvente  cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături  Salivație accentuată  Pancreatită
Tulburări metabolice și de nutriție	cu frecvență necunoscută	Hiperkaliemie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	cu frecvență necunoscută	Rigiditate musculară
Tulburări hepatobiliare	cu frecvență necunoscută	Hepatită <sup>1,2</sup> Insuficiență hepatică <sup>1,2</sup> Necroză hepatică <sup>1,2</sup> Icter
Tulburări renale și ale căilor urinare	cu frecvență necunoscută	Nefrită tubulointerstițială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	cu frecvență necunoscută	Dermatită de contact <sup>1</sup> Prurit Erupție <sup>1</sup> Edem facial <sup>1</sup> Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente  cu frecvență necunoscută	Frison Pirexie  Disconfort toracic <sup>1</sup> Hipertermie malignă <sup>1,2</sup> Edem
Investigații diagnostice	frecvente    mai puțin frecvente	Glicemie anormală Test al funcției hepatice anormal <sup>5</sup>  Numărul celulelor albe anormal Fluor sanguin crescut <sup>1</sup>  Creatinină serică crescută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	frecvente	Hipotermie

<sup>1</sup> Vezi pct. 4.8 – Descrierea anumitor reacții adverse

<sup>2</sup> Vezi pct. 4.4

<sup>3</sup> Vezi pct. 4.8 – Populația pediatrică

<sup>4</sup> Au fost rapoarte după comercializare, foarte rare, pentru stop cardiac în cadrul utilizării de sevofluran

<sup>5</sup> Au fost raportate ocazional cazuri de schimbări tranzitorii ale testelor funcțiilor hepatice cu sevofluran și agenți de referință

#### Descrierea anumitor reacții adverse

Pot să apară creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale fluorurii anorganice în timpul și după anestezia cu sevofluran. Concentrația fluorurii anorganice are în general un maxim în intervalul de două ore de

la terminarea anesteziei cu sevofluran și în 48 de ore revine la valoarea preoperatorie. În studiile clinice, concentrațiile crescute de fluorură nu au fost asociate cu afectarea funcției renale.

Există rare rapoarte de hepatită postoperatorie. Suplimentar, există rare rapoarte post comercializare de insuficiență hepatică și necroză hepatică asociate cu utilizarea de agenți anestezici volatili potenți, inclusiv sevofluran. Totuși, incidența reală și relația cu sevofluran a acestor evenimente nu poate fi stabilită cu certitudine (vezi pct. 4.4)

Au fost rare rapoarte de hipersensibilitate (inclusiv dermatită de contact, erupții cutanate tranzitorii, dispnee, wheezing, disconfort toracic, edem facial, edem palpebral, eritem, urticarie, prurit, bronhospasm), reacții anafilactice sau anafilactoide, în special în asociație cu expunerea ocupațională pe termen lung la agenții anestezici inhalatorii, inclusiv sevofluran.

La persoanele susceptibile, agenții anestezici inhalatorii potenți pot declanșa o stare hipermetabolică a mușchilor scheletici ce duce la o cerere mare de oxigen și la sindromul clinic cunoscut ca hipertermie malignă (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Utilizarea de sevofluran a fost asociată cu convulsii. Multe dintre acestea au apărut la copii, adolescenți și adulți tineri, începând cu vârsta de 2 luni, cei mai mulți neavând factori de risc predispozanți. În câteva cazuri s-a raportat că nu s-au utilizat concomitent alte medicamente și, cel puțin un caz, a fost confirmat prin electroencefalografie (EEG). Deși, în multe cazuri, a fost vorba despre crize unice remise spontan sau după tratament, au fost raportate, de asemenea, cazuri de crize convulsive multiple. Convulsiile au apărut în timpul sau imediat după inducția cu sevofluran, în timpul revenirii din anestezie și în perioada recuperatorie postoperatorie până la maxim o zi după anestezie. Trebuie exercitată judecata clinică la utilizarea de sevofluran la pacienții care pot avea risc de 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia 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](mailto:adr@anm.ro).

### **4.9 Supradozaj**

Simptomele de supradozaj includ deprimare respiratorie și insuficiență circulatorie.

În cazul unui supradozaj aparent trebuie luate următoarele măsuri: trebuie întreruptă administrarea de sevofluran și instituite măsuri terapeutice suportive: menținerea permeabilității căilor respiratorii, ventilația artificială sau controlată cu oxigen pur și măsuri care să mențină stabilitatea funcției cardiovasculare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Sevofluranul este un anestezic inhalator metil-izopropil-eter halogenat care determină o inducție și o fază de recuperare rapide. CAM (concentrația alveolară minimă) depinde de vârstă (vezi pct. 4.2).

Sevofluranul determină pierderea stării de conștiență, abolirea reversibilă a durerii și activității motorii, diminuarea reflexelor vegetative, deprimare respiratorie și cardiovasculară. Aceste efecte sunt dependente de doză.

Sevofluranul prezintă un coeficient de distribuție sânge/gaz (0,65) scăzut, determinând o recuperare rapidă din anestezie.

#### Efecte cardiovasculare

Sevofluranul poate produce scăderea tensiunii arteriale, legată de concentrație. Sevofluranul produce sensibilizarea miocardului la efectele aritmogene ale adrenalinei administrate exogen. Această sensibilizare este similară cu cea produsă de izofluran.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Sevofluranul este puțin solubil în sânge și țesuturi, determinând atingerea rapidă a unei concentrații alveolare suficiente pentru a realiza anestezia și o eliminare ulterioară rapidă până la dispariția efectului anestezic.

La om, < 5% din sevofluranul absorbit este metabolizat la nivel hepatic la hexafluoroizopropanol (HFIP) cu eliberarea de fluoruri anorganice și dioxid de carbon (sau a unui ion carbon). După formare, HFIP este conjugat rapid cu acid glucuronic și eliminat în urină.

Eliminarea pulmonară rapidă și în proporție mare de sevofluran minimizează cantitatea disponibilă pentru metabolizare. Metabolizarea sevofluranului nu este indusă de barbiturice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice privind toxicitatea după doze unice și repetate de sevofluran nu au evidențiat toxicitate specifică de organ.

#### Studii asupra funcției de reproducere

Studii privind potențialul fertil, efectuate la au indicat scăderea ratelor de implantare și a gestațiilor după expunerea repetată la doze anestezice. Studiile efectuate la șobolan și iepure privind toxicitatea asupra dezvoltării embrionare nu au evidențiat efecte teratogene. La concentrații subanestezice în timpul fazei perinatale la șobolani, s-a constatat prelungirea gestației.

Studiile la animale (inclusiv la primat) publicate, realizate cu doze ce cauzează un efect anestezic ușor până la moderat, demonstrează că utilizarea medicamentelor anestezice în perioada de dezvoltare cerebrală rapidă sau sinaptogeneză provoacă pierderi celulare în creierul în curs de dezvoltare, care pot fi corelate cu deficite cognitive pe termen lung. Semnificația clinică a acestor constatări neclinice nu este cunoscută.

Studii ample *in vitro* și *in vivo* privind mutagenitatea sevofluranului au determinat rezultate negative. Nu au fost realizate studii privind carcinogenitatea.

#### Efectele asupra funcției circulatorii și a consumului de oxigen

Rezultatul studiilor efectuate la câine au indicat faptul că sevofluranul nu determină sindrom de furt coronarian și nu exacerbează ischemia miocardică preexistentă. Studiile efectuate la animale au arătat că irigarea la nivel hepatic și renal sunt menținute adecvat în timpul utilizării sevofluran.

Sevofluranul scade rata metabolică cerebrală a oxigenului ( $CMRO_2$ ) în mod similar cu cea observată în cazul izofluran. La concentrații apropiate de valoarea de 2,0 CAM se observă reducerea cu aproximativ 50% a  $CMRO_2$ . Studiile efectuate la animale au demonstrat că sevofluranul nu determină efecte semnificative asupra fluxului sangvin cerebral.

#### Efectele sevofluranului asupra sistemului nervos central

La animale, sevofluranul suprimă în mod semnificativ activitatea electroencefalografică (EEG), comparabil cu o doză echivalentă de izofluran. Nu există dovezi că sevofluranul este asociat cu activitatea epileptiformă în caz de normocapnie sau hipocapnie. Spre deosebire de enfluran, încercările de declanșare prin intermediul stimulilor auditivi ritmici a unei activități EEG asemănătoare cu cea din timpul convulsiilor au determinat rezultate negative.

#### Compusul A

Compusul A este un produs de degradare al sevofluranului, care apare în substanțele de absorbție a  $CO_2$ . Concentrația sa crește în mod normal odată cu creșterea temperaturii absorbantului și a concentrației de sevofluran și cu scăderea fluxului de gaz proaspăt.

Studiile efectuate la șobolan au indicat o nefrotoxicitate dependentă de doză și durata de expunere, reversibilă (necroze izolate ale celulelor de la nivelul tubului contort proximal). La șobolan, leziunile de nefrotoxicitate au fost evidențiate la 25-50 ppm după 6 și 12 ore de expunere. Relevanța la om a acestor observată este necunoscută.

În studiile clinice, cea mai mare concentrație de compus A (utilizând soda calcinată ca absorbant de  $CO_2$  în circuit) a fost de 15 ppm la copii și adolescenți și 32 ppm la adulți. În sistemele care utilizează hidroxidul de bariu ca absorbant de  $CO_2$ , s-au evidențiat concentrații de 61 ppm. Deși experiența privind anestezia cu flux scăzut este limitată, până în prezent nu există dovezi de insuficiență renală cauzată de compusul A.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nu conține excipienți.

### **6.2 Incompatibilități**

În cadrul clinic, datorită contactului direct cu absorbantii de  $CO_2$  (soda calcinată și hidroxidul de bariu), sevofluranul se poate degrada producând niveluri scăzute de compus A (pentafluoroizopropenil-fluorometil-eter (PIFE)) și cantități neglijabile de compus B (pentafluorometoxi-izopropil-fluorometil-eter (PMFE)). Interacțiunea cu absorbantii de  $CO_2$  nu este specifică sevofluranului. Formarea produșilor de degradare în circuitul anestezic apare prin extragerea protonilor acizi în prezența unei baze puternice (hidroxid de potasiu (KOH) și/sau hidroxid de sodiu (NaOH)), formând o alchenă (compus A) din sevofluran. Nu este necesară ajustarea dozelor sau modificări ale atitudinii terapeutice atunci când sunt utilizate circuite respiratorii cu recirculare.

Niveluri mai mari de compus A sunt obținute în timpul utilizării hidroxidului de bariu ca și absorbant, în comparație cu soda calcinată.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în poziție verticală cu capacul bine fixat.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din aluminiu a 250 ml, căptușite în interior cu un lac protector din rășină epoxifenolică.

Flacoanele sunt închise cu:

-capac din plastic care se înșurubează, prevăzut în interior cu inel din politetrafluoretilenă (PTFE) sau

-cu o o valvă pliabilă de închidere integrată cu componente de contact din oțel inox, nylon, copolimer etilen-propilenă și polietilenă.

Cutie cu 1 flacon din aluminiu a 250 ml.

Cutie cu 6 flacoane din aluminiu a câte 250 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Sevofluranul trebuie administrat printr-un vaporizator calibrat special pentru sevofluran.

Umplerea are loc direct din flacon printr-o valvă integrată sau, în cazul unui flacon fără valvă integrată cu utilizarea unui adaptor adecvat conceput special pentru a se potrivi vaporizatorului special pentru sevofluran. Trebuie utilizate numai vaporizatoare pentru care s-a demonstrat că sunt compatibile cu acest medicament. S-a descoperit că sevofluranul este degradat în prezența acizilor tari Lewis care se pot forma pe suprafețele de metal sau sticlă în condiții nefavorabile; trebuie evitată utilizarea vaporizatorilor care conțin acest tip de acizi tari Lewis sau care pot determina formarea acestora în condiții normale de utilizare.

Trebuie evitată deshidratarea absorbantilor de dioxid de carbon în timpul administrării anesteziilor inhalatorii. În cazul în care se suspectează că absorbantul de CO<sub>2</sub> ar putea fi deshidratat, acesta trebuie înlocuit.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxter SA  
Boulevard René Branquart, 80  
7860 Lessines  
Belgia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6808/2014/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Iunie 2010.

Data reînnoirii autorizației: Septembrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2020