

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ Sevorane

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gotov proizvod sadrži aktivnu supstancu sevofluran.

Za pomoćne supstance vidjeti 6.1. Popis pomoćnih supstanci.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para za inhalaciju.

Sevofluran je nezapaljiva, hlapljiva tečnost. Sevofluran se primjenjuje inhalacijom raspršene tečnosti.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Sevofluran je indiciran za uvođenje i održavanje opšte anestezije kod odraslih bolesnika i djece pri bolničkim i ambulantnim hirurškim zahvatima.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Premedikaciju treba odabrati u skladu sa potrebom pojedinačnog pacijenta, a prema odluci anesteziologa.

#### Hirurška anestezija:

Sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran kako bi se mogla precizno nadzirati koncentracija primijenjenog anestetika.

Minimalne alveolarne koncentracije (MAC) sevoflurana smanjuju se u ovisnosti od starosti bolesnika i dodatka dušikovog oksidula. U narednoj tabeli navedene su prosječne vrijednosti MAC za različite starosne grupe.

Tabela 1: MAC vrijednosti za odrasle bolesnike i djecu prema starosnoj dobi

Starosna dob bolesnika (godine)	Sevofluran u smjesi s kisikom	Sevofluran u smjesi sa 65% N <sub>2</sub> O/35 % O <sub>2</sub>
0 – 1 mjeseci*	3,3 %	2,0 %**
1 – < 6 mjeseci	3,0 %	
6 mjeseci - < 3 godine	2,8 %	
3 – 12	2,5 %	
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

\*Novorođenčad pune gestacijske dobi. MAC u nedonoščadi nije određen.

\*\* Kod djece od 1 do 3 godine korišten je Sevofluran u smjesi sa 60 % N<sub>2</sub>O/40 % O<sub>2</sub>.

**Uvod u anesteziju:**

Doza se određuje individualno i titrira do željenog učinka ovisno o starosti bolesnika i kliničkom stanju. Prije inhalacije sevoflurana može se dati barbiturat kratkotrajnog djelovanja ili neki drugi intravenski lijek za uvođenje u anesteziju. Za uvođenje u anesteziju sevofluran se može primijeniti s kiseonikom ili u smjesi s kiseonikom/dušikovim oksidulom. Kod odraslih se bolesnika udisanjem koncentracija sevoflurana do 5 % hirurška anestezija postiže za manje od 2 minute. U djece se udisanjem koncentracija sevoflurana do 7 % hirurška anestezija postiže za manje od 2 minute. Alternativno, za uvođenje u anesteziju kod bolesnika bez premedikacije Sevofluran se primjenjuje u koncentraciji do 8 %.

**Održavanje anestezije:**

Za održavanje hirurške anestezije obično su dovoljne koncentracije sevoflurana od 0,5 do 3% u smjesi s dušikovim oksidulom ili bez njega.

**Buđenje iz anestezije:**

Buđenje iz anestezije izazvane Sevofluranom obično je kratkotrajno, pa bolesnicima treba ubrzo nakon prestanka anestezije dati lijekove protiv postoperativnih bolova.

**Starije osobe:**

MAC se smanjuje sa starijom životnom dobi. Prosječna koncentracija sevoflurana potrebna za postizanje MAC kod osobe starosti 80 godina iznosi približno 50% koncentracije potrebne za osobu starosti 20 godina.

**Pedijatrijska populacija:**

Pogledati Tabelu 1 za MAC vrijednosti za pedijatrijske pacijente prema njihovoj dobi.

**4.3. Kontraindikacije**

Sevofluran je kontraindiciran kod bolesnika sa poznatom preosjetljivošću ili sumnjom na preosjetljivost na isti ili druge halogenirane anestetike ( npr. historija poremećaja funkcije jetre, povišena tjelesna temperatura ili leukocitoza nepoznatog uzroka, a koje se javljaju nakon anestezije jednim od ovih anestetika).

Sevofluran je kontraindiciran i kod bolesnika sa poznatom genetskom sklonošću prema malignoj hipertermiji, odnosno sumnjom na takvu sklonost.

Sevofluran je kontraindiciran kod bolesnika kod kojih je kontraindicirana opća anestezija.

**4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

Sevofluran može uzrokovati depresiju disanja koju može pojačati premedikacija narkoticima ili drugim sredstvima koja uzrokuju depresiju disanja. Potreban je nadzor funkcije disanja i, po potrebi intervencija.

Sevofluran smiju primjenjivati samo osobe osposobljene za davanje opšte anestezije. Oprema za održavanje prohodnosti respiratornih puteva, umjetno disanje, davanje kisika i kardiovaskularno oživljavanje moraju biti momentalno dostupni.

Precizna koncentracija sevoflurana koja dolazi iz isparivača mora biti poznata. Obzirom da se fizička svojstva hlapljivih anestetika razlikuju, sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran. Primjena opšte anestezije mora biti individualno prilagođena u ovisnosti od odgovora bolesnika. Stepen hipotenzije i depresije disanja povećava se s povećanjem dubine anestezije.

### **Maligna hipertermija**

Kod osjetljivih pojedinaca snažni inhalacijski anestetici mogu prouzrokovati hipermetaboličko stanje skeletnih mišića, što povećava potrebe za kisikom i izaziva pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija. Znak kliničkog sindroma je hiperkapnija, a mogu se javiti i ukočenost mišića, tahikardija, tahipneja, cijanoza, aritmije i/ili nestabilan krvni pritisak. Neki od ovih nespecifičnih znakova mogu se pojaviti i tokom lagane anestezije, akutne hipoksije, hiperkapnije i hipovolemije.

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je jedan slučaj maligne hipertermije. Uz to, zabilježeni su slučajevi maligne hipertermije nakon stavljanja lijeka u promet. Neki od ovih slučajeva bili su sa smrtnim ishodom.

Liječenje obuhvata obustavljanje primjene uzročnih supstanci (npr. sevoflurana), intravensku primjenu dantrolen natrija (pogledati informacije o propisivanju za intravenski dantrolen natrij kako biste dobili dodatne informacije o zbrinjavanju pacijenta) i primjenu suportivne terapije. Ova terapija uključuje izrazite napore da se tjelesna temperatura vrati u normalu, indicirana je respiratorna i cirkulatorna podrška te zbrinjavanje abnormalnosti u pogledu elektrolitskog i acidobaznog statusa. Može se javiti zatajenje bubrega pojaviti kao kasna komplikacija, te treba nadzirati i održavati protok mokraće ukoliko je to moguće.

### **Perioperativna hiperkalemija**

Upotreba inhalacijskih anestetika je povezana sa rijetkom pojavom povećanja vrijednosti kalija u serumu koja dovodi do srčanih aritmija i smrti pedijatrijskih pacijenata tokom postoperativnog perioda. Čini se da su pacijenti sa latentnom, kao i oni sa očitom neuromišićnom bolesti, naročito Duchenne mišićnom distrofijom, najugroženiji. Istovremena primjena sukcinilholina je povezana sa većinom, ali ne sa svim ovim slučajevima. Kod ovih pacijenata je, također, došlo do značajnih povećanja vrijednosti kreatin kinaze u serumu, a u nekim slučajevima, promjena u urinu koje se javljaju kod mioglobinurije. I pored sličnosti sa simptomima maligne hipertermije, nijedan od ovih pacijenata nije pokazao znakove ili simptome rigidnosti mišića ili hipermetaboličkog stanja. Preporučuje se rano i agresivno djelovanje radi liječenja hiperkalemije i rezistentnih aritmija, kao i naknadna evaluacija za latentnu neuromišićnu bolest.

Prijavljeni su pojedinačni izvještaji o produženju QT intervala, vrlo rijetko povezani sa torsade de pointes (u izuzetnim slučajevima sa smrtnim ishodom). Treba sa oprezom primjenjivati sevofluran kod osjetljivih bolesnika.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi ventrikularne aritmije kod djece s Pompeovom bolesti.

Opštu anesteziju, uključujući i anesteziju sevofluranom, je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa mitohondrijalnim poremećajima.

### **Disfunkcija jetre**

Na osnovu iskustava nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi blage, umjerene i ozbiljne postoperativne disfunkcije jetre ili hepatitisa, sa ili bez žutice.

Potrebno je kliničko mišljenje u slučaju kada se Sevofluran koristi kod pacijenata koji kao osnovno oboljenje imaju oboljenje jetre ili primaju terapiju lijekovima za koje se zna da izazivaju disfunkciju jetre (vidjeti dio 4.8).

Ponovljeno izlaganje bolesnika halogeniranim ugljikovodicima, uključujući sevofluran, u kratkom vremenskom periodu može povećati rizik od oštećenja jetre.

## **Opšte**

Tokom održavanja anestezije, povećanje koncentracije sevoflurana dovodi do pada krvnog pritiska koji ovisi o dozi. Pretjerani pad krvnog pritiska može biti povezan sa dubinom anestezije i u takvim slučajevima isti se može korigirati smanjenjem udahnute koncentracije sevoflurana. Potrebno je s posebnom pažnjom određivati dozu kod hipovolemičnih, hipotenzivnih ili bolesnika koji su na određeni način hemodinamski kompromitirani, npr. zbog istovremenog korištenja drugih lijekova.

Kao i kod svih anestetika, održavanje hemodinamske stabilnosti je važno kako bi se izbjegla ishemija miokarda kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti.

Oprez je potreban kada se Sevofluran koristi za anesteziju tokom poroda zbog relaksirajućeg učinka na maternicu što može povećati rizik od krvarenja iz uterusa (vidjeti dio 4.6).

Oporavak nakon opšte anestezije treba pažljivo procijeniti prije otpusta bolesnika iz postanestetijske njege. Općenito je primjećeno brzo buđenje iz anestezije nakon primjene sevoflurana, pa je moguće da će ubrzo nakon toga, bolesniku biti potrebno dati lijekove za ublažavanje postoperativnih bolova. Iako se osoba, nakon primjene Sevoflurana, obično vraća u svjesno stanje u roku od nekoliko minuta, uticaj na intelektualne funkcije u periodu od dva ili tri dana nakon anestezije nije ispitivan (vidjeti dio 4.7). Brzo buđenje iz anestezije kod djece može biti povezano sa agitacijom i izostankom saradnje (u oko 25% slučajeva).

### ***Zamjena isušenih apsorbenata CO<sub>2</sub>:***

U rijetkim slučajevima je zabilježeno da se prilikom upotrebe sevoflurana aparat za anesteziju ekstremno zagrije, zadimi i/ili se spontano zapali, što se povezuje sa upotrebom isušenog apsorbenata CO<sub>2</sub>, naročito onih koji sadrže kalijev hidroksid (npr. Baralyme). Neuobičajeno kasni porast ili neočekivani pad koncentracije udahnutog sevoflurana u odnosu na vrijednost na koju je podešen isparivač mogu biti povezani sa prekomjernim zagrijavanjem spremnika u kojem se nalazi apsorberent CO<sub>2</sub>.

U slučaju kada se apsorberent CO<sub>2</sub> isuši nakon produženog perioda cirkuliranja suhog gasa u spremnicima u kojima se nalazi apsorberent CO<sub>2</sub>, mogu se javiti egzotermička reakcija, pojačana degradacija sevoflurana i nastanak degradacijskih produkata. Degradacijski produkti sevoflurana (metanol, formaldehid, ugljen monoksid i jedinjenja A, B, C, i D) primjećeni su u respiratornom krugu eksperimentalnog anestetskog uređaja korištenjem isušenih apsorbenata CO<sub>2</sub> i uz maksimalnu koncentraciju sevoflurana (8%) kroz duže vrijeme ( $\geq 2$  sata). Zabilježene koncentracije formaldehida u respiratornom krugu (uz korištenje apsorbenata koji sadrže natrij hidroksid) su u skladu sa nivoima za koje je poznato da uzrokuju blagu respiratornu iritaciju. Klinička važnost degradacijskih produkata zabilježenih u ovom ekstremnom eksperimentalnom modelu je nepoznata.

Ukoliko zdravstveni radnik posumnja da je apsorberent CO<sub>2</sub> postao isušen, trebalo bi ga zamijeniti prije naknadne primjene volatilnih anestetika (kao što je sevofluran). Treba uzeti u obzir da se boja indikatora većine apsorbenata CO<sub>2</sub> ne mora nužno promijeniti usljed isušivanja. Zbog toga se izostanak značajnije promjene boje ne treba smatrati potvrdom odgovarajuće hidratacije. Apsorbente CO<sub>2</sub> potrebno je redovno mijenjati, bez obzira na stanje boje indikatora.

### **Smanjena funkcija bubrega:**

Zbog malog broja bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (polazne vrijednosti kreatinina u serumu iznad 1,5 mg/dL) koji su učestvovali u ispitivanjima, sigurnost primjene sevoflurana kod ovih bolesnika nije sa sigurnošću utvrđena. Zbog toga bi se sevofluran kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom trebao primjenjivati s oprezom.

U nekim istraživanjima na štakorima znakovi nefrotoksičnosti zabilježeni kod životinja izloženih koncentracijama spoja A (pentafluoroizopropenil-fluorometil-eter [PIFE]) bili su izraženiji od onih koji se susreću u uobičajenoj kliničkoj praksi. Mehanizam ove bubrežne toksičnosti kod štakora nije razjašnjen i nije poznato koliko su ti rezultati značajni za primjenu kod ljudi (za više informacija vidjeti dio 5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti).

#### **Neurohirurgija i neuromišićni poremećaji:**

Bolesnicima kod kojih postoji opasnost od povišenja intrakranijalnog pritiska sevofluran treba davati oprezno uz odgovarajuće mjere za snižavanje intrakranijalnog pritiska (naprimjer hiperventilacija).

#### **Napadi:**

U vezi sa korištenjem sevoflurana zabilježeni su rijetki slučajevi napada.

Korištenje sevoflurana povezano je s pojavom napada kako kod djece i mlađih odraslih osoba, tako i kod starijih osoba sa ili bez predisponirajućih faktora rizika. Klinička procjena je nužna prije primjene sevoflurana kod bolesnika s rizikom od napada. Kod djece dubina anestezije treba biti ograničena. EEG može omogućiti optimalnu dozu sevoflurana i pomoći da se izbjegne nastanak napada u bolesnika koji imaju predispoziciju za napade (vidjeti dio 4.4 – Pedijatrijska populacija).

#### **Pedijatrijska populacija**

Korištenje sevoflurana povezano je s pojavom napada. Mnogi su se javili kod djece i mlađih odraslih ljudi, od 2 mjeseca starosti i više, od kojih većina nije imala predisponirajuće faktore rizika. Klinička procjena je nužna prije primjene sevoflurana kod bolesnika s rizikom od napada (vidjeti dio 4.4 – Napadi).

Zabilježeni su distonični pokreti kod djece (vidjeti dio 4.8).

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Beta-simpatomimetike poput izoprenalina i alfa- i beta-simpatomimetike poput adrenalina i noradrenalina se mora primjenjivati sa oprezom tokom narkoze sevofluranom zbog mogućeg rizika od ventrikularnih aritmija.

Neselektivni MAO-inhibitori: Rizik od krize tokom operacije. Preporučuje se obustavljanje terapije 2 sedmice prije operacije.

Sevofluran može dovesti do značajne hipotenzije kod bolesnika liječenih antagonistima kalcija, posebno derivatima dihidropiridina.

Potreban je oprez kada se antagonisti kalcija primjenjuju istovremeno sa inhalacijskim anestetikima zbog rizika od dodatnog negativnog inotropnog efekta.

Istovremena primjena sukcinilholina i inhalacijskih anestetika povezana je sa rijetkom pojavom porasta nivoa kalijuma u serumu koje mogu dovesti do srčanih aritmija i smrti kod pedijatrijskih bolesnika za vrijeme postoperativnog perioda.

Sevofluran se pokazao sigurnim i djelotvornim kada se primjenjuje zajedno sa velikim brojem sredstava koja su uobičajena u hirurškim zahvatima, kao što su lijekovi za centralni

nervni sistem, lijekovi za autonomni nervni sistem, skeletno-mišićni relaksansi, antiinfektivni lijekovi poput aminoglikozida, hormoni i sintetički zamjenski lijekovi, krvni derivati i kardiovaskularni lijekovi, uključujući epinefrin.

#### Epinefrin/Adrenalin

Sevofluran je sličan izofluranu, u smislu povećanja osjetljivosti miokarda na aritmogeni učinak egzogeno primijenjenog adrenalina.

#### Indirektno djelujući (indirektni) simpatomimetici

Postoji rizik od pojave akutne hipertenzivne epizode kod istovremene primjene sevoflurana sa indirektnim simpatomimetičkim lijekovima (amfetamini, efedrin).

#### Beta blokatori

Sevofluran može pojačati negativno inotropno, hronotropno i dromotropno djelovanje beta blokatora (tako što blokira kardiovaskularne kompenzatorne mehanizme).

#### Verapamil

Primjećen je poremećaj atrioventrikularnog provođenja u slučaju istovremene primjene verapamila i sevoflurana.

#### Induktori CYP2E1

Lijekovi i spojevi koji povećavaju aktivnosti citohromnog P450 izoenzima CYP2E1, kao što su izonijazid i alkohol, mogu pojačati metabolizam sevoflurana i dovesti do značajnog porasta koncentracija fluorida u plazmi. Istovremena upotreba sevoflurana i izonijazida može pojačati hepatotoksične efekte izonijazida.

#### Kantarion (Gospina trava)

Prilikom upotrebe halogeniranih inhalacijskih anestetika, zabilježene su pojave ozbiljne hipotenzije i odgođenog buđenja iz anestezije kod pacijenata koji su dugo vremena uzimali kantarion.

#### Barbiturati

Primjena sevoflurana kompatibilna je sa barbituratima kako se uobičajeno koriste u hirurškoj praksi.

#### Benzodiazepini i opioidi

Za benzodiazepine i opijate se očekuje da smanjuju MAC sevoflurana na isti način kao i ostali inhalacijski anestetici. Primjena sevoflurana kompatibilna je sa benzodiazepinima i opioidima kako se obično koriste u hirurškoj praksi.

Opioidi, kao što su alfentanil i sufentanil, mogu dovesti do sinergijskog pada srčanog ritma, krvnog pritiska i frekvencije disanja kada se koriste istovremeno sa sevofluranom.

#### Dušikov oksidul

Kao što je slučaj i kod drugih halogeniranih isparljivih anestetika, MAC sevoflurana se smanjuje kada se primjenjuje u kombinaciji sa dušikovim oksidulom. Ekvivalentna MAC se smanjuje za približno 50% kod odraslih i približno 25% kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.2 – Održavanje).

#### Neuromuskularni blokatori

Kao što je slučaj i kod drugih inhalacijskih anestetika, sevofluran utiče na intenzitet i trajanje neuromuskularne blokade time što ne depolarizira mišićne relaksanse. Kada se koristi kao dodatak alfentanil-N<sub>2</sub>O anesteziji, sevofluran pojačava neuromuskularnu blokadu induciranu

pankuronijem, vekuronijem i atrakurijem. Prilagođavanja doze za te mišićne relaksanse, kada se primjenjuju sa sevofluranom, slična su onim potrebnim za primjenu sa izofluranom. Učinci sevoflurana na sukcinilolin i trajanje depolarizirajuće neuromuskularne blokade nisu ispitivani.

Smanjenje doze neuromuskularnih blokatora tokom uvođenja u anesteziju može rezultirati odgođenim nastankom uslova koju su pogodni za endotrahealnu intubaciju ili neadekvatnu relaksaciju mišića, jer je potencija neuromuskularnih blokatora primjećena nekoliko minuta nakon početka primjene sevoflurana.

Među nedepolarizirajućim agensima, ispitivane su vekuronij, pankuronij i atrakurijum interakcije. Zbog nedostatka konkretnih smjernica: (1) za endotrahealnu intubaciju, ne smanjivati dozu nedepolarizirajućih mišićnih relaksanasa; a (2) tokom održavanja anestezije, vjerovatno je da će doza nedepolarizirajućih mišićnih relaksanasa biti smanjena u poređenju sa onom tokom N<sub>2</sub>O/opioidne anestezije. Pri primjeni dodatnih doza mišićnih relaksanasa potrebno je voditi se odgovorom na nervnu stimulaciju.

Poput drugih lijekova, nakon primjene intravenskog anestetika, npr. propofola, može biti potrebno primijeniti niže koncentracije sevoflurana. Značajna povećanja koncentracija flourida u plazmi primjećena su nakon povećanja aktivnosti enzima CYP 2E1.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### *Trudnoća*

Sevofluran ima učinak relaksacije uterusa, što može dovesti do povećanog krvarenja iz uterusa, što je zabilježeno pri ispitivanju njegove primjene tokom prekida trudnoće. Primjena tokom porođaja i poroda ograničena je na primjenu kod carskog reza sa manjim brojem ispitanica.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Nisu provedena adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica. Prema tome, tokom trudnoće sevofluran treba primjenjivati samo ukoliko postoji jasna potreba za tim.

##### *Porodaj i porod*

U jednom kliničkom ispitivanju, demonstrirana je sigurnost primjene sevoflurana za majke i dojenčad kada se primjenjivao za anesteziju pri carskom rezu. Sigurnost sevoflurana pri porođaju i vaginalnom porodu do sada nije demonstrirana.

##### *Dojenje*

Nije poznato da li se sevofluran ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Zbog nepostojanja dokumentovanih iskustava, ženama je potrebno savjetovati da ne primjenjuju dojenje u periodu od 48 sati nakon primjene sevoflurana, te da odbace mlijeko izlučeno tokom tog perioda.

##### *Plodnost*

Ispitivanje plodnosti kod štakora nije pokazalo dokaze o štetnom uticaju sevoflurana na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ **Trigonik**, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Kao i kod drugih anestetika, bolesnika treba upozoriti da se nakon opšte anestezije može tokom određenog vremena smanjiti sposobnost obavljanja opasnih radnji koje zahtijevaju punu mentalnu budnost, npr. upravljanje opasnim mašinama (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima ne treba biti dozvoljeno da upravljaju motornim vozilom tokom odgovarajućeg vremenskog perioda nakon anestezije sevofluranom.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak informacija o sigurnosti primjene

Poput drugih snažnih inhalacijskih anestetika i sevofluran može prouzrokovati depresiju kardiovaskularnog i respiratornog sistema koja ovisi o dozi. Većina nuspojava su blagog ili umjerenog intenziteta i prolaznog karaktera. Mučnina, povraćanje i delirij česte su nuspojave u postoperativnom periodu i po svojoj su incidenciji slične onima kod drugih inhalacijskih anestetika. Te su pojave uobičajene posljedice hirurškog zahvata i opšte anestezije, a može ih prouzrokovati inhalacijski anestetik, drugi lijekovi koji se daju za vrijeme operacije i poslije nje, te bolesnikova reakcija na sam hirurški zahvat.

##### Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su sljedeće:

Kod pacijenata odrasle dobi: hipotenzija, mučnina i povraćanje;

Kod pacijenata starije dobi: bradikardija, hipotenzija i mučnina; i

Kod pedijatrijskih pacijenata: agitacija, kašalj, povraćanje i mučnina.

##### Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sve neželjene reakcije za koje barem postoji mogućnost da su povezane sa sevofluranom, na osnovu kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane su u sljedećoj tabeli, prema MedRA klasifikaciji organskih sistema, preferiranom izrazu i učestalosti. Korištene su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), uključujući pojedinačne slučajeve. Nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su prijavljivane dobrovoljno iz populacije s nepoznatim stepenom izloženosti lijeku. Prema tome, nije moguće procijeniti stvarnu incidenciju neželjenih događaja, a učestalost je navedena kao "nije poznato". Vrsta, ozbiljnost i učestalost neželjenih reakcija kod pacijenata kod kojih je primjenjivan sevofluran u kliničkim ispitivanjima bile su uporedive sa neželjenim reakcijama kod pacijenata kod kojih je primjenjivan referentni lijek.

##### Podaci o neželjenim reakcijama na osnovu kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

<b>Sažeti prikaz najčešćih neželjenih reakcija na lijek pri kliničkim ispitivanjima sevoflurana i nakon stavljanja lijeka u promet</b>		
<i>Ogranski system</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Nuspojava</i>
Poremećaji imunološkog Sistema	Nije poznato	Anafilaktička reakcija <sup>1</sup> Anafilaktoidna reakcija Preosjetljivost <sup>1</sup>
Poremećaji krvi i limfnog Sistema	Manje često	Leukopenija Leukocitoza

Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često Manje često	Agitacija Stanje smetenosti
Poremećaji nervnog sistema	Često  Nije poznato	Pospanost Omaglica Glavobolja  Konvulzije <sup>2, 3</sup> Distonija
Srčani poremećaji	Vrlo često  Često  Manje često  Nije poznato	Bradikardija  Tahikardija  Potpuni AV blok Atrijalna fibrilacija Aritmija Ventrikularne ekstrasistole Supraventrikularne ekstrasistole Ekstrasistole Srčani arest <sup>4</sup> produženje QT-intervalu povezano sa torsade de pointes
Kardiovaskularni poremećaji	Vrlo često  Često	Hipotenzija  Hipertenzija

Poremećaji respiratornog sistema, prsišta (toraksa) i sredoprsja (medijastinuma)	Vrlo često	Kašalj
	Često	Poremećaj respiratornog sistema Laringospazam
	Manje često	Apneja Hipoksija Astma
	Nije poznato	Bronhospazam Dispneja <sup>1</sup> Piskanje - zviždanje (pri disanju, u plućima) <sup>1</sup> Plućni edem
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Mučnina Povraćanje
	Često	Pretjerano izlučivanje pljuvačke
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Urinarna retencija Glikozurija
	Nije poznato	Akutno zatajenje bubrega
Poremećaji jetre i žuči	Nije poznato	Hepatitis <sup>1,2</sup> Zatajenje jetre <sup>1,2</sup> Nekroza jetre <sup>1,2</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nije poznato	Kontaktni dermatitis <sup>1</sup> Pruritus (svrbež) Osip <sup>1</sup> Oticanje lica <sup>1</sup> Urtikarija (Koprivnjača)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nije poznato	Trzanje mišića



povezani sa upotrebom snažnih isparljivih anestetika, uključujući i sevoflouran. Međutim, stvarna incidencija i povezanost sevoflourana sa ovim događajima ne može se utvrditi sa sigurnošću. (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su i rijetki slučajevi preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis, osip, dispneju, piskanje – zviždanje (pri disanju, u plućima), nelagodu u prsima, oticanje lica ili anafilaktičku reakciju), posebno u vezi sa dugoročnom profesionalnom izloženošću inhalacijskim anestheticima, uključujući sevoflouran.

Kod podložnih osoba, snažni inhalacijski anestetici mogu izazvati stanje povišene metaboličke aktivnosti skeletnih mišića što dovodi do povećane potrebe za kiseonikom i kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija (vidjeti dio 4.4).

### **Pedijatrijska populacija**

Zabilježeni su slučajevi povezanosti primjene sevoflurana sa napadima. Do mnogih napada je došlo kod djece i odraslih osoba mlađe dobi, počevši od uzrasta od 2 mjeseca, a u većini slučajeva nisu postojali predisponirajući faktori rizika. Potrebno je kliničko mišljenje kada se sevofluran primjenjuje kod pacijenata kod kojih može postojati rizik od napada (vidjeti dio 4.4).

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljiva sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja, potrebno je preduzeti sljedeće mjere: obustaviti primjenu lijeka, osigurati prohodnost dišnih puteva i uspostaviti disanje uz potpomognutu ili kontrolisanu ventilaciju sa dodatkom čistog kiseonika, te održavati zadovoljavajuću kardiovaskularnu funkciju.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: anestetici, opšti ATC: N01AB08

Klinički učinci sevoflurana brzo se mijenjaju pri svakoj promjeni inhalirane koncentracije.

## Kardiovaskularni učinci

Poput drugih inhalacijskih anestetika, sevofluran uzrokuje o dozi ovisnu depresiju kardiovaskularne funkcije. U jednom ispitivanju na dobrovoljcima povišenje koncentracije sevoflurana prouzrokovalo je smanjenje srednjeg arterijskog pritiska bez promjene srčane frekvencije. U tom ispitivanju sevofluran nije uticao na koncentracije noradrenalina u plazmi.

## Učinci na centralni nervni sistem

U kliničkim razvojnim istraživanjima nisu zabilježeni napadi.

Kod bolesnika s normalnim intrakranijskim pritiskom (IKT) sevofluran je imao minimalan uticaj na IKT i nije mijenjao bolesnikovu reakciju na CO<sub>2</sub>. Međutim, sigurnost primjene sevoflurana u bolesnika s povišenim IKT nije istraživana. Zbog toga bolesnicima kod kojih postoji opasnost od povišenja intrakranijskog pritiska, sevofluran treba davati oprezno uz odgovarajuće mjere za snižavanje IKT-a, kao što je npr. hiperventilacija.

## Pedijatrijska populacija

U nekim objavljenim ispitivanjima provedenim kod djece, primijećena su kognitivna oštećenja nakon ponovljenog ili prolongiranog izlaganja anestheticima u ranoj životnoj dobi. Ta ispitivanja su imala značajna ograničenja, pa nije poznato da li su primijećeni efekti posljedica primjene anestetika/sedativa ili drugih faktora kao što su operacije ili osnovna bolest. Osim toga, novija objavljena ispitivanja registara nisu potvrdila ove nalaze.

U objavljenim ispitivanjima nekih anestetika/sedativa na životinjama, prijavljeni su neželjeni efekti na razvoj mozga u ranoj životnoj dobi (vidjeti dio 5.3).

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Zbog slabe topljivosti sevoflurana u krvi, njegove alveolarne koncentracije ubrzano rastu nakon uvođenja anestetika i jednako brzo opadaju nakon prekida inhalacije.

U ljudskom se organizmu metabolizira manje od 5 % apsorbiranog sevoflurana. Brzo i opsežno izlučivanje sevoflurana kroz pluća smanjuje količinu koja se može metabolizirati. Sevofluran se defluorira posredstvom citohromnog izoenzima P450 (CYP)2E1 uz posljedično stvaranje heksafluoroizopropanola (HFIP) i oslobađanje anorganskog fluorida te ugljik dioksida (ili fragmenta s jednim ugljikovim atomom). HFIP se zatim brzo konjugira s glukuronskom kiselinom i izlučuje mokraćom.

Poznati induktori koji potiču enzim CYP2E1 (npr. izonijazid i alkohol) mogu pojačati metabolizam sevoflurana, dok barbiturati nemaju nikakvog uticaja na njega.

Za vrijeme anestezije sevofluranom i neposredno nakon nje moguća su prolazna povećanja serumskih vrijednosti anorganskog fluorida. Najviše serumske vrijednosti anorganskog fluorida se obično pojavljuju 2 sata nakon anestezije sevofluranom, a vraćaju se na početne vrijednosti u roku od 48 sati.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je cirkulacija bubrega i jetre dobro održana tokom anestezije sevofluranom.

Sevofluran smanjuje moždano metaboliziranje kisika (cerebral metabolic rate for oxygen - CMRO<sub>2</sub>) na način sličan izofluranu. Pri koncentracijama od oko 2,0 MAC zapaža se približno 50 %-tno smanjenje CMRO<sub>2</sub>. Ispitivanja kod životinja pokazala su da sevofluran nema značajnijeg uticaja na moždanu cirkulaciju.

Kod životinja sevofluran značajno smanjuje elektroencefalografsku (EEG) moždanu aktivnost slično ekvipotentnim dozama izoflurana. Nema podataka o tome da je primjena sevoflurana praćena epileptiformnim aktivnostima tokom normokapnije ili hipokapnije. Za razliku od enflurana, pokušaji da se ritmičkim zvučnim podražajima izazovu epileptiformne promjene u EEG-u tokom hipokapnije dali su negativne rezultate.

U ispitivanjima kod štakora spoj A bio je minimalno nefrotoksičan pri koncentracijama od 50 do 114 ppm tokom 3 sata. Nefrotoksičnost se manifestovala povremenim i pojedinačnim nekrozama proksimalnih tubularnih stanica. Mehanizam bubrežne toksičnosti u štakora nije razjašnjen i nije poznato koliko su rezultati tih pokusa značajni za primjenu u ljudi. Pretpostavlja se da bi prag nefrotoksičnosti spoja A u ljudi mogao biti pri koncentracijama od 150 do 200 ppm. Koncentracije spoja A izmjerene u uobičajenoj kliničkoj praksi uz upotrebu Soda lime kao apsorbenta CO<sub>2</sub> kreću se oko 19 ppm za odrasle osobe (najviše 32 ppm).

Razvojna ispitivanja toksičnosti su provedena kod skotnih štakora i zečeva primjenom doze do 1 MAC tokom 3 sata dnevno. Primijećena je smanjena fetalna tjelesna težina uz istovremene skeletne promjene kod štakora samo pri toksičnim koncentracijama za majku. Nisu primijećeni neželjeni efekti kod fetusa zečeva. U ispitivanjima plodnosti kod štakora pri dozama do 1 MAC, nisu primijećeni efekti na reproduktivnost mužjaka i ženki.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primata) u dozama koje rezultiraju blagom do umjerenom anestezijom pokazuju da upotreba anestetika tokom perioda brzog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultira gubitkom ćelija u mozgu koji se razvija, što može biti povezano sa produženom kognitivnom deficijencijom. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Voda (kao inhibitor Lewisove kiseline).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ukoliko se čuva u uobičajeno osvijetljenom prostoru, sevofluran je stabilan. U prisutnosti jakih kiselina, ili pri povišenoj temperaturi, vidljivo se ne razgrađuje. Ne nagriza nehrđajući čelik, mesing, aluminij, niklani i kromirani mesing, odnosno leguru bakra i berilija.

Pri kontaktu udahnutih anestetika i apsorbenta CO<sub>2</sub>, ostvarenog unutar uređaja za anesteziju, može doći do hemijske razgradnje. Ako se upotrebljava sa svježim apsorventima, kako je navedeno u uputstvu, razgradnja sevoflurana svedena je na najmanju moguću mjeru, te je produkte razgradnje ili posve nemoguće otkriti, ili su netoksični. Razgradnju sevoflurana i naknadno stvaranje produkata razgradnje, pospješuju povišena temperatura apsorbenta, isušenost apsorbenata CO<sub>2</sub> (naročito onih koji sadrže kalijev hidroksid, npr. Baralyme®), povišena koncentracija sevoflurana i smanjen protok svježeg plina.

Alkalna razgradnja sevoflurana odvija se na dva načina. Prvi je rezultat gubitka vodikova fluorida, što dovodi do stvaranjem pentafluoroizopropanil fluorometil etera (PIFE,

poznatijeg kao spoj A). Drugi način razgradnje sevoflurana događa se samo u prisutnosti isušenog absorbenta CO<sub>2</sub> i dovodi do njegovog razlaganja na heksafluoroizopropanol (HFIP) i formaldehid. HFIP nije aktivan, niti genotoksičan, brzo se glukuronira i izluči iz organizma, a toksičnost mu je uporediva s onom sevoflurana. Formaldehid nastaje i tokom uobičajenih metaboličkih procesa. Nakon izlaganju izrazito isušenim absorbentom, formaldehid se može dalje razgraditi na metanol i formijat. Ukoliko je temperatura povišena, prisutnost formijata može doprinijeti stvaranju ugljičnog monoksida. Metanol može reagirati sa spojem A, i stvoriti metoksi-adicijski produkt, spoj B. Spoj B može dalje gubiti HF, te se stvaraju spojevi C, D i E. Ukoliko se koriste izrazito isušeni absorbenti, naročito oni koji sadrže kalijev hidroksid (npr. Baralyme®), može doći do stvaranja formaldehida, metanola, ugljičnog monoksida, spoja A, a možda i nekog od njegovih produkata razgradnje, dakle spojeva B, C i D.

### **6.3. Rok trajanja**

Rok trajanja je 3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Čuvati na temperaturi nižoj od 25 °C.

Ne smije se zamrzavati. Čuvati u dobro zatvorenom spremniku.

Lijek se NE smije koristiti nakon isteka roka trajanja odštampalog na ambalaži.

### **6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Boca od 250 ml žutosmeđe boje, od polietilen-naftalata (PEN).

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran uz upotrebu sistema punjenja projektiranih za primjenu sa isparivačima za sevofluran, odnosno drugih pogodnih sistema punjenja za sevofluran.

Pri primjeni inhalacijskih anestetika ne smije se dopustiti isušivanje apsorbentata CO<sub>2</sub>.

Opisane su interakcije između nekih halogeniranih anestetika i osušeni apsorbentata CO<sub>2</sub> uz posljedično stvaranje ugljikova monoksida. Da bi se smanjio rizik od stvaranja ugljikovog monoksida u inhalacijskom sistemu i mogućnost povećanja vrijednosti karboksihemoglobina, ne smije se dopustiti isušivanje apsorbentata CO<sub>2</sub>. U rijetkim je slučajevima zabilježena pojava prekomjernog stvaranja toplote, dima i/ili plamena u inhalacijskom sistemu tokom primjene sevoflurana s osušenim apsorbentima CO<sub>2</sub>. Ako postoji sumnja da je apsorbent CO<sub>2</sub> osušen, treba ga odmah zamijeniti.

### **6.7 REŽIM IZDAVANJA**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA, I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

AbbVie d.o.o.

Kolodvorska 12/3

71 000 Sarajevo,

Bosna i Hercegovina

**PROIZVOĐAČ**

AbbVie Inc.

1 North Waukegan Road  
North Chicago,IL 60064 SAD

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

AbbVie S.r.l.  
S.R. 148 Pontina km 52 SNC,  
04011 Campoverde di Aprilia (LT)  
Italija

- 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:**  
04-07.3-2-8390/22 OD 21.07.2023. GODINE
- 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**  
21.07.2023. godine