

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sevorane 250 ml para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

250 ml tekočine vsebuje 250 ml sevoflurana.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina
Bistra, brezbarvna tekočina. Ni ostrega vonja. Sevofluran je nevnetljiva, hlapna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sevorane je indicirano za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in otrocih, za bolnišnične in ambulantne operacije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Premedikacija:

Premedikacijo je treba izbrati glede na potrebe posameznega bolnika in po anesteziologovi presoji.

Kirurška anestezija:

Sevofluran je treba aplicirati z uparjevalnikom (vaporizatorjem), posebej umerjenim za uporabo s sevofluranom, tako da je mogoče uporabljeno koncentracijo natančno nadzorovati. MAK (minimalna alveolarna koncentracija) sevoflurana se zmanjšuje s starostjo in dodajanjem dušikovega oksida. Spodnja tabela prikazuje povprečne vrednosti MAK za različne starostne skupine.

MAK vrednosti pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na starost		
starost bolnika (leta)	sevofluran v kisiku	sevofluran v 65% N ₂ O / 35% O ₂
0 - 1 mesec *	3,3%	
1 - <6 mesecev	3,0%	
6 mesecev - <3 leta	2,8%	2,0% #
3-12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Novorojenčki s polno gestacijsko starostjo. MAK pri nedonošenčkih ni bil določen.

Pri otrocih od 1 - <3 let je bila uporabljena kombinacija 60% N₂O / 40% O₂.

Indukcija:

Odmerjanje mora biti individualno, prilagojeno želenemu učinku glede na bolnikovo starost in klinično stanje. Uporabiti je mogoče kratko delujoč barbiturat ali drugo intravensko indukcijsko sredstvo, čemur sledi vdihavanje sevoflurana. Indukcijo s sevofluranom je mogoče doseči v kisiku ali v kombinaciji z mešanicami kisika in dušikovega oksida. Za indukcijo anestezije uporabljene, vdihane koncentracije z do 8% sevoflurana ponavadi povzročijo kirurško anestezijo v manj kot dveh minutah, tako pri odraslih kot pri otrocih. Alternativno je mogoče za indukcijo anestezije pri bolnikih, ki niso dobili premedikacije, uporabiti vdihavanje sevoflurana v koncentraciji do 8%.

Vzdrževanje:

Kirurško raven anestezije je mogoče ohranjati s koncentracijo od 0,5 do 3% sevoflurana, s sočasno uporabo dušikovega oksida ali brez nje (glejte poglavje 4.5).

Starejši: Tako kot pri drugih inhalacijskih anestetikih so tudi pri sevofluranu za vzdrževanje kirurške anestezije ponavadi potrebne manjše koncentracije. MAK se z naraščajočo starostjo zmanjšuje. Povprečna koncentracija sevoflurana, potrebna za dosego MAK, je pri 80-letniku približno 50% tiste, ki je potrebna pri 20-letniku.

Bolniki z okvaro jeter: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (razred A in B po Child-Pughu) je sevofluran, uporabljen kot primarno sredstvo za vzdrževanje anestezije, učinkovit in ga bolniki dobro prenašajo. Sevofluran ni poslabšal predobstoječe jetrne okvare.

Bolniki z okvaro ledvic: Sevofluran so ocenili pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so imeli izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu $\geq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl). Glede na pogostnost in velikost sprememb koncentracije kreatinina v serumu sevofluran ni dodatno poslabšal delovanja ledvic.

Prebujanje:

Časi prebujanja po anesteziji s sevofluranom so praviloma kratki. Bolniki utegnejo zato potrebovati analgezijo zgodaj v obdobju po operaciji.

Pediatrična populacija

Glejte tabelo MAK vrednosti za pediatrične bolnike glede na starost.

4.3 Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost ali sum na preobčutljivost za sevofluran ali za druge halogenirane inhalacijske anestetike (npr. hepatotoksičnost v anamnezi, ponavadi z zvišanimi jetrnimi encimi, povišano telesno temperaturo, levkocitozo in/ali eozinofilijo, kar je bilo začasno povezano z anestezijo z eno od teh učinkovin).
- Znana ali možna genetska dovzetnost za maligno hipertermijo.
- Sevofluran je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je kontraindicirana splošna anestezija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Sevorane lahko povzroči depresijo dihanja, ki je še spodbujena z narkotičnimi predzdravili ali drugimi zdravili, ki povzročajo depresijo dihanja. Dihanje mora biti nadzorovano in, če je potrebno, podpirano.

Zdravilo Sevorane smejo aplicirati samo osebe, usposobljene za dajanje splošne anestezije. Na voljo mora biti oprema za vzdrževanje proste dihalne poti, umetno ventiliranje in dodatno oksigenacijo ter za cirkulacijsko reanimacijo.

Koncentracija sevoflurana, ki se dovaja iz uparjevalnika, mora biti natančno znana. Ker se inhalacijski anestetiki med seboj razlikujejo v fizičnih lastnostih, se lahko uporabljajo le uparjevalniki, posebej umerjeni za sevofluran.

Odmerjanje splošnega anestetika mora biti individualno glede na odziv bolnika. Hipotenzija in respiratorna depresija postajata s poglobljanjem anestezije izrazitejši.

Posamično so poročali o podaljšanju QT intervala, zelo redko povezanim z "torsade de pointes" (v izjemnih primerih, smrtnim). Sevofluran je potrebno pri dovzetnih bolnikih uporabljati previdno.

Poročali so o posamičnih primerih ventrikularne aritmije pri pediatričnih bolnikih s Pompejevo boleznijo.

Splošno anestezijo, vključno s sevofluranom, je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z boleznimi mitohondrijev.

Med vzdrževanjem anestezije lahko povečanje koncentracije sevoflurana povzroči od odmerka odvisno znižanje krvnega tlaka. Čezmerno znižanje krvnega tlaka je lahko povezano z globino anestezije in v takšnih primerih ga je mogoče odpraviti z zmanjšanjem vdihane koncentracije

sevoflurana. Posebna pozornost je potrebna pri izbiri odmerka za bolnike s hipovolemijo, hipotenzijo ali so drugače hemodinamsko nestabilni, npr. zaradi drugih sočasnih zdravil.

Kot pri vseh anestetikih je vzdrževanje hemodinamske stabilnosti pomembno za preprečitev miokardne ishemije pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo.

Okrevanje po splošni anesteziji je treba skrbno oceniti, preden je bolnik odpuščen iz enote za poanestezijsko oskrbo.

Jetra: Iz obdobja trženja zdravila so poročali o zelo redkih primerih blage, zmerne ali hude okvare jeter ali hepatitisa z ali brez zlatenice v obdobju po operaciji. Ob uporabi sevoflurana pri bolnikih s spremljajočimi jetrnimi boleznimi ali če se zdravijo z zdravili, za katere je znano, da povzročajo motnje delovanja jeter, je potrebna zdravniška presoja (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki so bili v relativno kratkem času večkrat izpostavljeni halogeniranim ogljikovodikom, vključno s sevofluranom, imajo lahko povečano tveganje za poškodbo jeter.

Maligna hipertermija: Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje skeletnega mišičja, kar vodi do velikih zahtev po kisiku in do kliničnega sindroma, ki je znan kot maligna hipertermija. Klinični sindrom naznanja hiperkapnija in lahko obsega mišično rigidnost, tahikardijo, tahipnejo, cianozo, aritmijo in/ali nestabilen krvni tlak. Nekateri od teh nespecifičnih znakov se lahko pojavijo tudi med plitvo anestezijo, akutno hipoksijo, hiperkapnijo in hipovolemijo.

V kliničnih raziskavah so poročali o enem primeru maligne hipertermije. O maligni hipertermiji so poročali tudi v obdobju trženja zdravila. Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Zdravljenje obsega prekinitev uporabe sprožilnih agensov (npr. sevoflurana), uporabo intravenskega dantrolen natrija (upoštevajte navodila za uporabo intravenskega dantrolen natrija glede dodatnih informacij o obravnavi bolnika) in uporabo podpornega zdravljenja. Taka terapija vključuje intenzivne ukrepe za vzdrževanje normalne telesne temperature, podporo dihanja in krvnega obtoka, kot je indicirano, in zdravljenje elektrolitsko-tekočinskega in kislinško-bazičnega neravnovesja. Pozneje se lahko pojavi ledvična odpoved, zato je treba nadzorovati izločanje urina in ga ohranjati, če je mogoče.

Perioperativna hiperkaliemija:

Uporaba inhalacijskih anestetikov je povezana z redkimi povečanji serumskih nivojev kalija, ki so vodila do srčnih aritmij in smrti pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji. Kaže, da so k temu najbolj nagnjeni bolniki z latentno kot tudi z očitno živčnomišično boleznijo, predvsem z Duchennovo mišično distrofijo. Z večino, vendar ne z vsemi od teh primerov, je bila povezana sočasna uporaba sukcinilholina. Ti bolniki so doživeli tudi znatno zvečanje serumskih nivojev kreatin kinaze in v nekaterih primerih spremembe v urinu, skladne z mioglobinurijo. Kljub podobnosti z maligno hipertermijo ni nobeden od teh bolnikov kazal znakov ali simptomov mišične rigidnosti ali hipermetaboličnega stanja. Priporočljivo je takojšnje in učinkovito zdravljenje hiperkaliemije in rezistentnih aritmij, kot tudi kasnejša ocena za latentno živčnomišično bolezen.

Ledvična okvara: Zaradi majhnega števila proučenih bolnikov z ledvično insuficienco (izhodiščna koncentracija kreatinina v serumu več kot 130 $\mu\text{mol/liter}$ (1,5 mg/dl)) varnost

uporabe sevoflurana v tej skupini ni povsem ugotovljena. Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zato treba sevofluran uporabljati previdno.

Nevrokirurgija: Pri bolnikih, ki jih ogroža zvišanje intrakranialnega tlaka, je treba sevofluran uporabljati previdno in skupaj z ukrepi za zmanjšanje intrakranialnega tlaka, npr. hiperventilacijo.

Epileptični napadi

Poročali so o redkih primerih epileptičnih napadov v povezavi z uporabo sevoflurana (glejte poglavje 4.4 – *Pediatrična uporaba* in 4.8).

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi pri otrocih in mlajših odraslih, kot tudi pri starejših odraslih z in brez predispozicije za epileptične napade. Pred uporabo sevoflurana pri bolnikih s tveganjem za epileptične napade je potrebna klinična presoja. Pri otrocih naj bo globina anestezije omejena. Pri bolnikih s predispozicijo za epileptične napade lahko EEG dovoljuje optimizacijo odmerjanja sevoflurana in pomaga se izogniti razvoju epileptične aktivnosti (glejte poglavje 4.4 – *Pediatrična uporaba*).

Pediatrična uporaba

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi. Veliko se jih je pojavilo pri otrocih in mladih odraslih že od drugega meseca starosti dalje, večina teh bolnikov ni imelo predispozicije za epileptične napade. Pri bolnikih, ki imajo predispozicijo za epileptične napade, je za uporabo sevoflurana potrebna zdravniška presoja (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava izsušenega absorbenta CO₂

Opisani so redki primeri izredne vročine, dima in/ali spontanega ognja v anestezijski napravi med uporabo sevoflurana z izsušenimi absorbenti CO₂, posebej takšnimi, ki vsebujejo kalijev hidroksid. Vsak nenavadno zapoznel dvig ali nepričakovano znižanje vdihane koncentracije sevoflurana v primerjavi z nastavitvijo uparjevalnika je lahko povezan s čezmernim segrevanjem absorbenta CO₂ v vsebniku. Če se absorbent CO₂ izsuši, npr. po dolgotrajnem pretoku suhega plina skozi vsebnik z absorbentom CO₂, se lahko pojavijo eksotermična reakcija, večja razgradnja sevoflurana in nastajanje razgradnih produktov. V dihalnem obtoku eksperimentalne anestezijske naprave, v kateri so dolgo časa (≥ 2 uri) uporabljali izsušene absorbente CO₂ ob maksimalni koncentraciji sevoflurana (8%), so opazili razgradne produkte sevoflurana (metanol, formaldehid, ogljikov monoksid in spojine A, B, C in D). Koncentracija formaldehida, ugotovljena v dihalnem obtoku anestezijske naprave (med uporabo absorbentov z natrijevim hidroksidom), se je ujemala z ravno, za katero je znano, da blago draži dihala. Klinični pomen razgradnih produktov, opaženih v tem skrajnem eksperimentalnem modelu, ni znan. Če zdravnik posumi, da je absorbent CO₂ izsušen, je treba absorbent zamenjati pred administracijo sevoflurana. Ni nujno, da se barvni indikator večine absorbentov CO₂ zaradi izsušitve spremeni. Barve, ki ni pomembno spremenjena, ne smete imeti za zagotovilo o zadostni hidraciji. Absorbente CO₂ morate redno menjati, ne glede na stanje barvnega indikatorja.

Čeprav se po uporabi sevoflurana zavest praviloma povrne v nekaj minutah, ostaja njegov učinek na intelektualno delovanje v dveh do treh dneh po anesteziji neraziskan. Tako kot pri drugih anestetikih lahko še nekaj dni trajajo manjše spremembe razpoloženja (glejte poglavje 4.7).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Agoniste adrenergičnih receptorjev beta, kot je izoprenalin, ter agoniste adrenergičnih receptorjev alfa in beta, kot sta adrenalin in noradrenalin, je potrebno uporabljati previdno med narkozo s sevofluranom zaradi potencialnega tveganja za ventrikularno aritmijo.

Neselektivni zaviralci MAO: tveganje za krizo med operacijo. Na splošno je priporočeno, naj se z zdravljenjem prekine 2 tedna pred posegom.

Sevofluran lahko vodi v znatno hipotenzijo pri bolnikih, zdravljenih s kalcijevimi antagonistami, zlasti z dihidropiridinskimi derivati.

Previdnost je potrebna, kadar se kalcijeve antagoniste uporablja hkrati z inhalacijskimi anestetiki, zaradi tveganja za aditiven negativno inotropni učinek.

Sočasna uporaba sukcinilholina z inhalacijskimi anestetiki je bila povezana z redkim povišanjem nivoja natrija v serumu, kar je vodilo v srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji.

Sevofluran je dokazano varen in učinkovit ob souporabi z različnimi učinkovinami, pogostimi v kirurgiji, npr. učinkovine z delovanjem na osrednje živčevje, učinkovine z učinkom na avtonomno živčevje, relaksanti skeletnega mišičja, antiinfektivna zdravila (vključno z aminoglikozidi), hormoni in sintetičnimi nadomestki, krvnimi pripravki in kardiovaskularnimi zdravili (vključno z adrenalinom).

Adrenalin: Sevofluran je podoben izofluranu v senzibilizaciji miokarda na aritmogeni učinek eksogeno apliciranega adrenalina.

Indirektno delujoči simpatomimetiki: Pri sočasni uporabi sevoflurana in indirektno delujočih simpatomimetikov (amfetamini, efedrin) obstaja tveganje za akutne hipertenzivne dogodke.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta: Sevofluran lahko poveča negativni inotropni, kronotropni in dromotropni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta preko blokade kardiovaskularnih kompenzatornih mehanizmov.

Verapamil: Pri sočasni uporabi verapamila in sevoflurana so opazili motnje v atrioventrikularnem prevajanju.

Barbiturati: Uporaba sevoflurana je združljiva z barbiturati, kot se pogosto uporabljajo v kirurgiji.

Benzodiazepini in opioidi: Benzodiazepini in opioidi predvidoma zmanjšajo MAK sevoflurana enako kot drugih inhalacijskih anestetikov. Uporaba sevoflurana je združljiva z benzodiazepini in opioidi, kot se pogosto uporabljajo v kirurgiji.

Opioidi (npr. alfentanil in sufentanil) lahko v kombinaciji s sevofluranom povzročijo sinergistično zmanjšanje srčne frekvence, krvnega pritiska in hitrosti dihanja.

Induktorji CYP2E1: Zdravila in snovi, ki povečajo aktivnost citokroma P450 izoencima CYP2E1, kot sta izoniazid in alkohol, lahko pospešijo metabolizem sevoflurana in vodijo do znatnega povečanja plazemske koncentracije fluorida (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba sevoflurana in izoniazida lahko potencira hepatotoksične učinke izoniazida.

Šentjanževka: Poročali so o hudi hipotenziji in zakasneni povrnitvi zavesti po anesteziji s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s šentjanževko.

Dušikov oksid: Tako kot pri drugih halogeniranih hlapnih anestetikih se tudi MAK sevoflurana zmanjša, če je uporabljen v kombinaciji z dušikovim oksidom. Ekvivalent MAK se zmanjša za približno 50% pri odraslih in približno 25% pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Živčnomišični blokatorji: Tako kot drugi inhalacijski anestetiki tudi sevofluran vpliva na izrazitost in trajanje živčnomišične blokade z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti. Če se sevofluran uporablja kot dodatek anesteziji z alfentanilom in N₂O, stopnjuje živčnomišično blokado, povzročeno s pankuronijem, venkuronijem ali atrakurijem. Če se ti mišični relaksanti uporabljajo skupaj s sevofluranom, je treba njihov odmerek prilagoditi podobno kot med souporabo z izofluranom. Učinek sevoflurana na sukcinilholin in trajanje depolarizirajoče živčnomišične blokade ni bil raziskan.

Zmanjšanje odmerka živčnomišičnih zaviralcev med indukcijo anestezije lahko odloži pojav okoliščin, primernih za endotrahealno intubiranje, ali nezadostno mišično relaksacijo, ker se učinki živčnomišičnih zaviralcev nekaj minut po začetku uporabe sevoflurana stopnjujejo. Med nedepolarizirajočimi učinkovinami so bile raziskane interakcije z venkuronijem, pankuronijem in atrakurijem. Če ni specifičnih smernic: (1) za endotrahealno intubiranje ne zmanjšujte odmerka nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov; (2) med vzdrževanjem anestezije bo odmerek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov verjetno manjši kot med anestezijo z N₂O/opioidi. Glede uporabe dodatnih odmerkov mišičnih relaksantov se je treba orientirati po odzivu na živčno stimulacijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah ni bilo ustreznih in dobro kontroliranih raziskav, zato naj bi sevofluran med nosečnostjo uporabljali le, če je res potrebno.

Rojevanje in porod

Varnost sevoflurana za matere in dojenčke je bila dokazana v klinični študiji, kjer je bil uporabljen za anestezijo med carskim rezom. Varnost sevoflurana med popadki in vaginalnim porodom ni bila dokazana.

Sevofluran ima, tako kot druge inhalacijske učinkovine, relaksantni učinek na maternico s potencialnim tveganjem za maternične krvavitve. Za uporabo sevoflurana za anestezijo med porodom je potrebna klinična presoja.

Dojenje

Ni znano, ali se sevofluran izloča v materinem mleku. Sevofluran je treba pri doječih ženskah uporabljati previdno.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in zajcih pri odmerkih do 1 MAK niso pokazale negativnega vpliva na plodnost zaradi sevoflurana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba povedati, da je lahko nekaj časa po splošni anesteziji prizadeta sposobnost za dejavnosti, ki zahtevajo pozornost, npr. za upravljanje motornih vozil ali nevarnih strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila zdravila

Tako kot pri vseh močnih inhalacijskih anestetikah lahko tudi sevofluran povzroči od odmerka odvisno kardio-respiratorno depresijo. Večina neželenih učinkov je po jakosti blagih ali zmernih in so prehodni po trajanju. V obdobju po operaciji so kot običajno posledico operacij in splošne anestezije opazili navzeo, bruhanje in delirij, kar je lahko posledica inhalacijskega anestetika, drugih zdravil uporabljenih med in po operaciji ter bolnikov odziv na samo operacijo.

Najpogosteje so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pri odraslih bolnikih: hipotenzija, navzea in bruhanje;

pri starejših bolnikih: bradikardija, hipotenzija in navzea; in

pri pediatričnih bolnikih: agitiranost, kašelj, bruhanje in navzea.

b) Tabelarični pregled neželenih učinkov

Vsi neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani s sevofluranom in izvirajo iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila, so zajeti v spodnji tabeli. Razvrščeni so po MedDRA organsko-sistemske klasifikaciji in pogostnosti. Uporabljene so naslednje skupine pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno z izoliranimi poročili. Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so poročani prostovoljno iz populacije, katere izpostavljenost je neznana. Zato ni mogoče izračunati prave pogostnosti neželenih učinkov in je pogostnost "neznana". Tip, resnost in pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih na sevofluranu iz kliničnih študij so bili primerljivi neželenim učinkom pri bolnikih na referenčnih zdravilih.

Podatki o neželenih učinkih, pridobljeni iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

Povzetek najpogostejših neželenih učinkov sevoflurana iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imuskega sistema	neznana	anafilaktične reakcije ¹ anafilaktoidne reakcije preobčutljivost ¹
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	agitiranost
Bolezni živčevja	pogosti	zaspanost, omotica, glavobol
	neznana	konvulzije ^{2,3} distonija
Srčne bolezni	zelo pogosti	bradikardija
	pogosti	tahikardija
	občasni	popoln atrioventrikularni blok
	neznana	podaljšanje QT intervala, povezanega s Torsade srčni zastoj ⁴
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	laringospazem, dihalne motnje
	neznana	bronhospazem dispneja ¹ piskanje ¹
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, navzea
	pogosti	močnejše slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	hepatitis ¹² odpoved jeter ¹² nekroza jeter ¹²
Bolezni kože in podkožja	neznana	izpuščaj ¹ urtikarija srbenje kontaktni dermatitis ¹ otekanje obraza ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	pireksija, mrazenje
	neznana	maligna hipertermija ¹² nelagodje v prsnem košu ¹
Preiskave	pogosti	nenormalni testi jetrnih funkcij ⁵ nenormalne vrednosti koncentracije glukoze v krvi nenormalno število belih krvnih celic povišane vrednosti fluorida ¹
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	hipotermija

¹ Glejte poglavje 4.8 – Opis izbranih neželenih učinkov

² Glejte poglavje 4.4

³ Glejte poglavje 4.8 – Pediatrična populacija

⁴ Zelo redko so iz obdobja trženja zdravila poročali o srčnem zastoju pri nastavitvi za uporabo sevoflurana

⁵ Občasno so poročali o prehodno spremenjenih testih jetrnih funkcij pri bolnikih na sevofluranu ali na referenčnem zdravilu.

c) Opis izbranih neželenih učinkov

Med anestezijo s sevofluranom in po njej se lahko pojavi prehodno povečanje koncentracije neorganskega fluorida v serumu. Koncentracija neorganskega fluorida praviloma doseže vrh v dveh urah po koncu anestezije s sevofluranom in se v 48 urah vrne na predoperacijsko raven. V kliničnih raziskavah povečanje fluoridne koncentracije ni bilo povezano z okvaro ledvičnega delovanja.

Redko so poročali o hepatitisu v obdobju po operaciji. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila redko poročali o odpovedi jeter in jetrni nekrozi, povezani z uporabo hlapnih anestetikov, vključno s sevofluranom. Vendar dejanska incidenca in povezava sevoflurana s temi dogodki ne more biti z gotovostjo potrjena (glejte poglavje 4.4).

Prejeta so bila redka poročila preobčutljivosti (vključno s kontaktnim dermatitisom, izpuščajem, dispnejo, piskanjem, nelagodjem v prsih, otekanjem obraza ali anafilaktično reakcijo), zlasti v povezavi z dolgotrajno poklicno izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom, vključno s sevofluranom.

Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje skeletnih mišic, kar vodi do visoke potrebe po kisiku in do kliničnega sindroma, znanega kot maligna hipertermija (glejte poglavje 4.4).

d) Pediatrična populacija

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi. Veliko se jih je pojavilo pri otrocih in mladostnikih od starosti 2 mesecev, katerih večina ni imela predispozicije za epileptične napade. Za uporabo sevoflurana pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za epileptične napade, je potrebna klinična presoja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti naslednje ukrepe: prekiniti je treba uporabo sevoflurana, zagotoviti prosto dihalno pot, začeti asistirano ali nadzorovano ventiliranje s čistim kisikom in ohranjati ustrezno kardiovaskularno delovanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki, sevofluran.

Oznaka ATC: N01AB08

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Pri različnih živalskih vrstah, tudi pri ljudeh, je bilo dokazano, da sevofluran deluje hitro in ne draži. Njegova uporaba je povezana z gladko, hitro izgubo zavesti med inhalacijsko indukcijo in hitrim okrevanjem po prekinitvi anestezije.

Indukcijo se doseže z minimalno ekscitacijo in znaki draženja zgornjih dihal, brez čezmerne sekrecije v traheobronhialnem drevesu in brez stimulacije osrednjega živčevja. V pediatričnih raziskavah, v katerih je bila indukcija opravljena z masko, je bila pogostnost kašlja statistično značilno manjša s sevofluranom kot s halotanom.

Kot drugi močni inhalacijski anestetiki tudi sevofluran deprimira respiracijsko delovanje in krvni tlak, in sicer od odmerka odvisno.

Pri psih in ljudeh je bil adrenalinsko izzvani aritmogeni prag pri sevofluranu primerljiv tistemu pri izofluranu in višji kot pri halotanu. Raziskave pri psih so pokazale, da sevofluran ne zmanjšuje kolateralne miokardne perfuzije. V kliničnih raziskavah je bila pogostnost miokardne ishemije in miokardnega infarkta pri bolnikih, ogroženih z miokardno ishemijo, pri sevofluranu in izofluranu primerljiva.

Raziskave pri živalih so pokazale, da se regionalna prekrvitev (npr. jetrni, ledvični, možganski obtok) ob sevofluranu dobro ohrani. V živalskih (psi, zajci) in kliničnih raziskavah so bile spremembe nevrohemodinamike (intrakranialni tlak, možganski pretok krvi/hitrost pretoka krvi, možganska hitrost presnove za kisik in možganski perfuzijski tlak) pri sevofluranu in izofluranu primerljive.

Sevofluran minimalno vpliva na intrakranialni tlak in ohranja odzivnost za CO₂.

Sevofluran ne vpliva na koncentracijsko sposobnost ledvic, in sicer niti po dolgotrajni izpostavljenosti anestetiku do približno devetih ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Topnost

Nizka topnost sevoflurana v krvi nakazuje, da bi se morala alveolarna koncentracija po indukciji hitro povečati in se po prenehanju inhalacijskega sredstva hitro zmanjšati. To so potrdili v klinični raziskavi, v kateri so merili inspiracijsko in končno ekspiracijsko koncentracijo (F_I in F_A). Vrednost F_A/F_I ("washin") za sevofluran je bila po 30 minutah 0,85. Vrednost F_A/F_{AO} ("washout") je bila po 5 minutah 0,15.

Porazdelitev

Učinki sevoflurana na izpodrivanje zdravil s serumskih in tkivnih beljakovin niso bili raziskani. Za druge fluorirane hlapne anestetike je dokazano, da in vitro izpodrivajo zdravila s serumskih in tkivnih beljakovin. Klinični pomen tega ni znan. Klinične raziskave niso pokazale neugodnih učinkov, če se sevofluran uporabi pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki so v veliki meri vezana in imajo majhen volumen distribucije (npr. fenitoin).

Presnova

Hitro pljučno izločanje sevoflurana zmanjša količino anestetika, ki se lahko presnovi, na najmanjšo mero. Pri ljudeh se <5% sevofluran absorbira in presnovi prek izooblike 2E1 citokroma P450 v heksafluorizopropanol (HFIP), ob čemer se sprostita neorganski fluorid in ogljikov dioksid (ali en ogljikov fragment). Nastali HFIP se hitro konjugira z glukuronsko kislino in se izloči kot urinski presnovek. Za sevofluran niso ugotovili drugih presnovnih poti. Sevofluran je edini fluorirani hlapni anestetik, ki se ne presnovi v trifluorocetno kislino.

Fluoridni ion

Na koncentracijo fluoridnega iona vplivajo trajanje anestezije, koncentracija uporabljenega sevoflurana in sestava anestetične plinske mešanice.

Barbiturati ne inducirajo defluoriranja sevoflurana.

Približno 7% odraslih, pri katerih so v kliničnem programu določili koncentracijo neorganskega fluorida, je imelo koncentracijo večjo kot 50 μM ; pri nobeni od teh oseb niso opazovali klinično pomembnih učinkov na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sevofluran ima pri podganah, miših, zajcih, psih in opicah majhno akutno toksičnost. Indukcija anestezije je bila gladka, brez upiranja, lovljenja sape ali drugih neželenih reakcij. Smrti zaradi izpostavljenosti letalnim koncentracijam so bile posledice dihalnega zastoja. Izpostavljenost pri laboratorijskih živalih ni bila povezana z nobeno specifično organsko ali razvojno toksičnostjo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V reprodukcijski raziskavi I. segmenta sevofluran ni imel pomembnega vpliva na sposobnost razmnoževanja samcev ali samic v ekspozicijskih koncentracijah do 1,0 MAK (2,2%). Raziskave II. in III. segmenta pri podganah nakazujejo, da sevofluran ni selektiven razvojno toksični agens.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) v odmerkih, ki povzročajo rahlo do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov v času hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči

izgubo celic v razvijajočih se možganih, kar je lahko povezano z dolgotrajno slabšimi kognitivnimi sposobnostmi. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

Karcinogenost

Raziskav karcinogenosti ni bilo. V Amesovem testu ni bilo mutagenih učinkov in v kulturah sesalskih celic niso inducirali kromosomskih aberacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Dodanih je vsaj 300 ppm vode, ki deluje kot inhibitor Lewisove kisline. Druge pomožne snovi ali kemijski stabilizatorji niso dodani.

6.2 Inkompatibilnosti

Sevofluran je med shranjevanjem na običajnih sobnih svetlobnih pogojih stabilen. V navzočnosti močnih kislin ali vročine ni opazne razgradnje sevoflurana. Sevofluran ni koroziven za nerjavno jeklo, medenino, aluminij, ponikljano medenino, kromirano medenino in zlitino bakra in berilija.

Po izpostavljenosti vdihanih anestetikov absorbentu CO₂ v anestezijski napravi se lahko pojavi kemična razgradnja. Ob uporabi v skladu z navodili, s svežim absorbentom, je razgradnja sevoflurana minimalna, razgradni produkti pa so nezaznavni in netoksični. Razgradnjo sevoflurana in nadaljnjo tvorbo razgradnih produktov povečujejo višja temperatura absorbentov, izsušitev absorbentov CO₂ (zlasti takšnih, ki vsebujejo kalijev hidroksid, npr. Baralyme[®]), večja koncentracija sevoflurana in manjši pretok svežega plina. Alkalna razgradnja sevoflurana lahko poteka po dveh poteh. Prva je posledica izgube hidrogenfluorida s tvorbo pentafluoroizopropenil-fluorometiletra (PIFE, ki ga pogosteje imenujejo spojina A). Po drugi poti steče degradacija sevoflurana le v primeru izsušitve absorbentov CO₂, in sicer pride do disociacije sevoflurana v heksafluoroizopropanol (HFIP) in formaldehid. HFIP ni aktiven, ni genotoksičen, se hitro glukuronidira in se odstrani, njegova toksičnost pa je podobna toksičnosti sevoflurana. Formaldehid je prisoten med normalnimi presnovnimi procesi. Če je formaldehid izpostavljen zelo izsušenemu absorbentu, se lahko še naprej razgradi v metanol in format. V primeru visoke temperature lahko format pripomore k nastanku ogljikovega monoksida. Metanol lahko reagira s spojino A; tako nastane metoksi-adicijski produkt, spojina B. V primeru nadaljnje eliminacije HF iz spojine B nastanejo spojine C, D in E. V primeru izsušitve absorbentov, zlasti tistih, ki vsebujejo kalijev hidroksid, lahko pride do nastajanja formaldehida, metanola, ogljikovega monoksida, spojine A in morda nekaterih njenih razgradnih produktov, spojin B, C in D.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne shranjujte v hladilniku. Zaporka naj bo tesno zaprta.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Jantarne platenke iz polietilennaftalata (PEN). Vsaka platenka vsebuje 250 ml sevoflurana. V eni škatli je ena platenka.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Sevofluran je treba aplicirati z uparjevalnikom, posebej kalibriranim za zdravilo Sevorane, z uporabo ključnega polnilnega sistema, izdelanega za sevofluranske uparjevalnike, ali z drugimi ustreznimi polnilnimi sistemi za sevofluranske uparjevalnike.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/02/01415/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 9.12.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 30.11.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2019