

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Sevofluran Baxter 250 ml para za inhaliranje, tekočina

1 IME ZDRAVILA

Sevofluran Baxter 250 ml para za inhaliranje, tekočina

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100-odstotni sevofluran

Pomožna snov z znanim učinkom:
jih ni.

Zdravilo vsebuje samo učinkovino, glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina
bistra, brezbarvna tekočina

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uvajanje in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Premedikacijo določi anesteziolog glede na potrebe posameznega bolnika.

Kirurška anestezija

Koncentracija sevoflurana, ki ga med anestezijo dovajamo bolniku s hlapilnikom, mora biti znana. To lahko dosežemo z uporabo hlapilnika, ki je umerjen posebej za zdravilo Sevofluran.

Uvajanje anestezije

Odmerek mora biti individualno prilagojen posameznemu bolniku in titriran do želenega učinka glede na bolnikovo starost in klinični status.

Uporabi se lahko kratko delujoč barbiturat ali drugo intravensko sredstvo za uvajanje anestezije, čemur sledi vdihavanje sevoflurana.

Uvajanje anestezije s sevofluranom je mogoče doseči z vdihavanjem od 0,5- do 1,0-odstotne koncentracije sevoflurana v kisiku (O₂) ali v mešanici kisika in dušikovega(I) oksida (N₂O), kjer se koncentracija sevoflurana povečuje v korakih po 0,5 - 1,0 % sevoflurana do največ 8 % pri odraslih in otrocih, dokler ni dosežena potrebna globina anestezije. Pri odraslih vdihnjene koncentracije do 5 % sevoflurana ponavadi povzročijo kirurško anestezijo v manj kot dveh minutah. Pri otrocih vdihnjene koncentracije do 7 % sevoflurana ponavadi povzročijo kirurško anestezijo v manj kot dveh minutah.

Vzdrževanje anestezije

Kirurško raven anestezije je mogoče ohranjati s koncentracijo od 0,5 do 3 % sevoflurana v O₂ s sočasno uporabo N₂O ali brez nje.

Preglednica 1		
Vrednosti MAK pri odraslih in pediatričnih bolnikih glede na starost		
Starost bolnika (let)	Sevofluran v kisiku	Sevofluran v 65 % N₂O/35 % O₂
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 %
* samo za novorojenčke, rojene ob roku, ker vrednost minimalne alveolarne koncentracije (MAK) za prezgodaj rojene novorojenčke še ni bila ugotovljena.		
@ pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do <3 let, je bila uporabljena mešanica 60 % N ₂ O in 40 % O ₂ .		

Zbujanje po anesteziji

Čas zbujanja po anesteziji je pri sevofluranu običajno kratek, zato lahko bolniki po operaciji prej potrebujejo analgezijo.

Starostniki

Vrednost MAK upada s starostjo. Povprečna koncentracija sevoflurana za doseganje MAK pri 80-letnem bolniku znaša približno 50 % koncentracije, ki je potrebna za 20-letnega bolnika.

Pediatrična populacija

Za vrednosti MAK pri pediatričnih bolnikih glede na starost pri uporabi v kisiku ali v mešanici kisika in dušikovega(I) oksida glejte preglednico 1.

4.3 Kontraindikacije

Sevoflurana ne smete uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sevofluran ali druge halogenirane anestetike oziroma s sumom nanjo (npr. v primeru pojava motenj delovanja jeter, povišane telesne temperature ali levkocitoze neznanega vzroka po anesteziji s katerim od teh zdravil v pretekli anamnezi).

Sevoflurana ne smete uporabljati pri bolnikih s potrjenim hepatitisom zaradi uporabe halogeniranega inhalacijskega anestetika v pretekli anamnezi ali z nepojasnjenimi zmernimi do hudimi motnjami delovanja jeter z zlatenico, povišano telesno temperaturo in eozinofilijo po anesteziji s sevofluranom v pretekli anamnezi.

Sevoflurana ne smete uporabljati pri bolnikih z znano genetsko dovzetnostjo za maligno hipertermijo ali s sumom na genetsko dovzetnost za maligno hipertermijo.

Sevofluran je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je splošna anestezija kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sevofluran smejo dajati samo osebe, ki so usposobljene za dajanje splošne anestezije. Oprema za vzdrževanje prostih dihalnih poti, umetno predihavanje in dodatno oksigenacijo ter za cirkulacijsko reanimacijo mora biti na voljo za takojšnjo uporabo. Vse bolnike, anestezirane s sevofluranom, je treba nenehno nadzirati, vključno z elektrokardiogramom (EKG) in spremljanjem krvnega tlaka, nasičenosti s kisikom in koncentracije ogljikovega dioksida (CO₂) v izdihanem zraku ob koncu izdiha.

Koncentracija sevoflurana, ki ga dovajamo s hlapilnikom, mora biti natančno znana. Ker imajo hlapni anestetiki različne fizikalne lastnosti, je treba uporabljati izključno tiste hlapilnike, ki so izrecno umerjeni za sevofluran. Poleg tega mora biti dajanje splošne anestezije individualno prilagojeno glede na bolnikov odziv. Hipotenzija in depresija dihanja postajata s poglobljanjem anestezije izrazitejši.

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 ga je v takšnih primerih mogoče odpraviti z zmanjšanjem vdihane koncentracije sevoflurana. Zaradi netopnosti sevoflurana v krvi se lahko hemodinamične spremembe hitreje pojavijo pri njem kot pri nekaterih drugih hlapnih anestetikih. Zbujanje po splošni anesteziji je treba skrbno oceniti, preden je bolnik odpuščen iz enote za poanestezijsko oskrbo.

Po anesteziji s sevofluranom je zbujanje običajno hitro, zato bo morda treba bolnikom kmalu po posegu lajšati bolečine.

Čeprav se po prejemu sevoflurana bolniki običajno zbudijo iz anestezije že v nekaj minutah, pa njegov vpliv na intelektualne funkcije v naslednjih dveh do treh dneh po anesteziji še ni proučen. Kot pri drugih anestetikih imajo lahko bolniki blage spremembe razpoloženja še nekaj dni po prejemu zdravila (glejte poglavje 4.7).

Bolniki s koronarno srčno boleznijo

Kot pri vseh anestetikih velja tudi pri sevofluranu, da je vzdrževanje hemodinamske stabilnosti pomembno za preprečitev miokardne ishemije pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij.

Bolnice na porodniških posegih

Pri porodni anesteziji je potrebna previdnost zaradi relaksantnega učinka sevoflurana na maternico in povečanja materničnih krvavitev (glejte poglavje 4.6).

Bolniki na nevrokirurških posegih

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

Epileptični napadi

Pri uporabi sevoflurana so poročali o redkih primerih epileptičnih napadov.

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi pri otrocih in mlajših odraslih, pa tudi pri starejših odraslih z ali brez dejavnikov tveganja, ki povzročajo dovzetnost zanje. Pred uporabo sevoflurana pri bolnikih s tveganjem za epileptične napade je torej treba uporabiti klinično presojo. Pri otrocih je potrebna omejitev globine anestezije. Elektroencefalografija (EEG) lahko pomaga pri optimizaciji odmerka sevoflurana in pri preprečevanju epileptiformne možganske aktivnosti pri bolnikih, ki so dovzetni za epileptične napade (glejte poglavje 4.4 – Pediatrična populacija).

Bolniki s poškodbami ledvic

Čeprav so podatki iz nadzorovanih kliničnih študij opravljenih pri nizkih hitrostih pretoka plina omejeni, pa izsledki študij pri bolnikih in živalih kažejo, da obstaja tveganje za poškodbe ledvic, za katere se predpostavlja, da nastanejo zaradi spojine A. Študije pri bolnikih in živalih so pokazale, da je lahko dajanje sevoflurana dlje kot 2 uri pri MAK in pri hitrostih pretoka svežega plina <2 l/min povezano s pojavom proteinurije in glukozurije. Glejte tudi poglavje 5.1.

Stopnja izpostavljenosti spojini A, pri kateri bi lahko pričakovali pojav klinične nefrotoksičnosti, ni bila ugotovljena. Upoštevajte vse dejavnike, ki vodijo do izpostavljenosti spojini A pri človeku, še posebej trajanje izpostavljenosti, hitrost pretoka svežega plina in koncentracijo sevoflurana.

Koncentracijo sevoflurana v vdihanem zraku in hitrost pretoka svežega plina je treba prilagoditi tako, da se kar najbolj omeji izpostavljenost spojini A. Izpostavljenost sevofluranu ne sme preseči 2 uri pri MAK in pri hitrostih pretoka od 1 do <2 l/min. Hitrosti pretoka svežega plina <1 l/min niso priporočljive.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ($eGFR \leq 60$ ml/min) je treba sevofluran odmerjati previdno. Postoperativno jim je treba nadzorovati delovanje ledvic.

Bolniki z jetrnimi boleznimi

Na podlagi izkušenj, zbranih v času trženja zdravila, so poročali o zelo redkih primerih blage, zmerne ali resne postoperativne motnje delovanja jeter ali hepatitisa (z zlatenico ali brez nje). Pri uporabi sevoflurana pri bolnikih z obstoječimi težavami z jetri ali bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo motnje delovanja jeter, je treba ukrepati na podlagi klinične presoje. Pri bolnikih, pri katerih so se po uporabi drugih inhalacijskih anestetikov pojavile poškodba jeter, zlatenica, nepojasnjena zvišana telesna temperatura ali eozinofilija, se je priporočljivo izogibati uporabi sevoflurana, če je mogoče uporabiti anestezijo z intravenskimi zdravili ali lokalno anestezijo (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z mitohondrijskimi boleznimi

Pri uporabi splošnih anestetikov, vključno s sevofluranom, pri bolnikih z mitohondrijskimi boleznimi je potrebna previdnost.

Okoliščine, ki zahtevajo še posebno previdnost

Posebna previdnost je potrebna pri izbiri odmerka za bolnike s hipovolemijo in hipotenzijo, za oslabele bolnike ali za kako drugače hemodinamično ogrožene bolnike, npr. zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil.

Bolniki, ki so v sorazmerno kratkem časovnem obdobju večkrat prejeli halogenirane ogljikovodike, vključno s sevofluranom, imajo lahko povečano tveganje za okvaro jeter.

Prejeli smo posamezna poročila o podaljšanju intervala QT, ki je bilo v zelo redkih primerih povezano s pojavom *torsade de pointes* in je izjemoma vodilo do smrti bolnika. Pri dajanju sevoflurana občutljivim bolnikom je torej potrebna previdnost.

Maligna hipertermija:

Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje v skeletnih mišicah, ki močno poveča potrebo po kisiku in povzroči klinični sindrom, znan kot maligna hipertermija. Pri uporabi sevoflurana so poročali o redkih primerih maligne hipertermije (glejte tudi poglavje 4.8). Pojav tega kliničnega sindroma naznani hiperkapnija, lahko pa zajema tudi rigidnost mišic, tahikardijo, tahipnejo, cianozo, aritmije in/ali nestabilnost krvnega tlaka. Nekateri od teh nespecifičnih znakov se lahko pojavijo tudi pri plitvi anesteziji, akutni hipoksiji, hiperkapniji in hipovolemiji. Pri uporabi sevoflurana so že poročali o smrtnem izidu maligne hipertermije. Zdravljenje obsega prekinitve uporabe sprožilnih sredstev (npr. sevoflurana), intravensko uporabo dantrolen natrija in podporno zdravljenje. Pozneje se lahko pojavi ledvična odpoved, zato je treba nadzorovati izločanje seča in ga spodbujati, če je mogoče.

V redkih primerih je bila uporaba inhalacijskih anestetikov pri pediatričnih bolnikih povezana s povečanjem serumske koncentracije kalija, ki je vodilo do srčne aritmije in smrti v postoperativnem obdobju.

Videti je, da so za ta pojav najbolj dovzetni bolniki z latentnimi ali očitnimi živčnomišičnimi boleznimi, še posebej tisti z Duchennovo mišično distrofijo. V večini teh primerov, vendar ne pri vseh, so sočasno uporabljali sukcinilholin. Pri tovrstnih bolnikih so ugotovili tudi bistveno povečanje vrednosti kreatinske kinaze v serumu in v nekaterih primerih je prišlo do sprememb v

seču, ki so kazale na mioglobinurijo. Kljub podobnostim v klinični sliki maligne hipertermije pa ni imel noben od teh bolnikov znake ali simptome rigidnosti mišic ali hipermetaboličnega stanja. Priporočljivo je zgodnje in agresivno ukrepanje z odpravljanjem hiperkaliemije in trdovratne aritmije, s poznejšim pregledom bolnika za ugotavljanje latentne živčnomišične bolezni.

Zamenjava izsušenega absorbenta CO₂

Če se absorbent CO₂ izsuši, npr. po dolgotrajnem pretoku suhega plina skozi vsebnik z absorbentom CO₂, lahko pride do okrepljene eksotermne reakcije med sevofluranom in absorbentom CO₂. Opisani so redki primeri izredne vročine, dima in/ali spontanega ognja iz anestezijskega hlapilnika med sočasno uporabo sevoflurana in izsušenih absorbentov CO₂, t.j. pri tistih, ki vsebujejo kalijev hidroksid. Vsak nenavadno zapoznel dvig ali nepričakovano znižanje vdihane koncentracije sevoflurana v primerjavi z nastavitvijo hlapilnika je lahko znak čezmernega segrevanja v vsebniku absorbenta CO₂.

Pri izsušitvi absorbenta CO₂, na primer po dolgotrajnem pretoku suhega plina skozi vsebnik absorbenta CO₂, lahko pride do eksotermne reakcije, povečane razgradnje sevoflurana in nastanka razgradnih produktov. Pri uporabi izsušenih absorbentov CO₂ in največjih koncentracij sevoflurana (8 %) skozi daljši čas (≥ 2 uri) so v dihalnem tokokrogu eksperimentalne naprave za anestezijo opazili razgradne produkte sevoflurana (metanol, formaldehid, ogljikov monoksid in spojine A, B, C in D). Ugotovljene koncentracije formaldehida, ki so jih opazili v dihalnem tokokrogu naprave za anestezijo (pri uporabi absorbentov z natrijevim hidroksidom), so ustrezale koncentracijam, za katere je znano, da povzročajo blago draženje dihal. Klinični pomen pojava razgradnih produktov v tem skrajnem eksperimentalnem modelu ni znan.

Če lečeči zdravnik posumi, da je absorbent CO₂ izsušen, je treba pred uporabo sevoflurana absorbent zamenjati. Barvni kazalnik večine absorbentov CO₂ se ne spremeni nujno pri izsušitvi, zato odsotnost izrazitih sprememb v barvi ne smete imeti za zagotovilo o zadostni vlažnosti. Absorbente CO₂ morate redno menjati, ne glede na stanje barvnega kazalnika (*glejte poglavje 6.6*).

Pediatrična populacija

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi. Mnogi od njih so se pojavili pri otrocih in mlajših odraslih od 2 mesecev starosti naprej in večina jih ni imela nobenega od dejavnikov tveganja, ki povzročajo dovzetnost zanje. Pri uporabi sevoflurana pri bolnikih s tveganjem za epileptične napade je treba uporabiti klinično presojo (*glejte poglavje 4.4 – Epileptični napadi*).

Hitro zburjanje iz anestezije lahko pri otrocih sproži kratko obdobje vznemirjenosti in nesodelovanja (pri približno 25 % anesteziranih otrok).

Pri pediatričnih bolnikih s Pompejevo boleznijo so poročali o osamljenih primerih ventrikularne aritmije.

Pri otrocih, ki so dobili sevofluran za uvajanje anestezije, so opazili distonične gibe, ki pa so izzveneli brez zdravljenja. Njihova povezava s sevofluranom je negotova.

Downov sindrom

Pri otrocih z Downovim sindromom so poročali o bistveno večji prevalenci in pogostnosti bradikardije med uvajanjem anestezije s sevofluranom in po njem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sevofluran se je izkazal za varno in učinkovito zdravilo pri sočasni uporabi s številnimi različnimi zdravili, ki jih pogosto srečujemo pri kirurških posegih, npr. zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje ali avtonomno živčevje, relaksanti skeletnih mišic ter zdravili proti okužbam, vključno z aminoglikozidi, poleg tega pa tudi s hormoni in njihovimi sintetičnimi nadomestki, krvnimi produkti in zdravili za srce in ožilje, vključno z epinefrinom.

Dušikov oksid

Kakor pri drugih halogeniranih hlapnih anestetikih se tudi pri sevofluranu zmanjša vrednost MAK pri njegovi sočasni uporabi z dušikovim oksidom. Ekvivalent MAK se zmanjša za približno 50 % pri odraslih bolnikih in za približno 25 % pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2 – Vzdrževanje anestezije).

Blokatorji živčnomišičnega stika

Kakor drugi inhalacijski anestetiki tudi sevofluran vpliva tako na jakost kot na trajanje živčnomišične blokade, dosežene z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti. Pri uporabi za dopolnitev anestezije z alfentanil-N₂O dajanje sevoflurana okrepi živčnomišično blokado, doseženo s pankuronijem, vekuronijem ali atrakurijem. Prilagoditev odmerka teh mišičnih relaksantov pri njihovi sočasni uporabi s sevofluranom je podobna kot pri izofluranu. Vpliva sevoflurana na delovanje sukcinilholina in trajanje živčnomišične blokade, dosežene z depolarizirajočimi mišičnimi relaksanti, še niso proučevali.

Zmanjšanje odmerka blokatorjev živčnomišičnega stika med uvajanjem v anestezijo lahko vodi do poznejšega doseganja potrebnih pogojev za endotrahealno intubacijo ali nezadostne relaksacije mišic, ker lahko nekaj minut po začetku dajanja sevoflurana opazimo okrepitev delovanja blokatorjev živčnomišičnega stika.

Od nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov so proučevali interakcije z vekuronijem, pankuronijem in atrakurijem. Ker ni specifičnih smernic: (1) za endotrahealno intubacijo ne smete zmanjšati odmerka nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov; in (2) med vzdrževanjem anestezije bo odmerek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov verjetno zmanjšan glede na odmerek, ki je potreben za anestezijo z N₂O in opioidom. Pri dajanju dodatnih odmerkov mišičnih relaksantov se ravnajte glede na odziv na živčno stimulacijo.

Benzodiazepini in opiodi

Benzodiazepini in opiodi bodo predvidoma zmanjšali vrednost MAK sevoflurana na enak način kot drugih inhalacijskih anestetikov. Uporaba sevoflurana je združljiva s sočasno uporabo benzodiazepinov in opiodov, kot jih pogosto uporabljajo v kirurški praksi.

Uporaba opiodov, npr. fentanila, alfentanila in sufentanila, lahko pri sočasni uporabi s sevofluranom vodi do sinergističnega padca srčne frekvence, krvnega tlaka in frekvence dihanja.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Sevofluran lahko z zaviranjem mehanizmov za kardiovaskularno kompenzacijo okrepi negativne inotropne, kronotropne in dromotropne učinke zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Epinefrin oz. adrenalin

Sevofluran je podoben izofluranu pri senzibilizaciji miokarda na aritmogene učinke eksogenega adrenalina. Ugotovili so, da je prag odmerka adrenalina, ki povzroča večkratne ventrikularne aritmije, 5 mikrogramov na kg.

Induktorji izoencima CYP2E1

Zdravila in spojine, ki povečajo aktivnost izoencima citokroma P450 CYP2E1, kot sta izoniazid in alkohol, lahko povečajo presnovo sevoflurana in povzročijo značilno povečanje koncentracije fluoridov v plazmi. Sočasna uporaba sevoflurana in izoniazida lahko okrepi hepatotoksične učinke izoniazida.

Posredno delujoči simpatikomimetiki

Pri sočasni uporabi sevoflurana in indirektnih simpatikomimetičnih zdravil (amfetaminov, efedrina) se lahko pojavijo epizode akutne hipertenzije.

Verapamil

Pri sočasni uporabi verapamila in sevoflurana so opazili motnje atrioventrikularne prevodnosti.

Šentjanževka

Pri bolnikih, ki so se dolgoročno zdravili s šentjanževko, so poročali o hudi hipotenziji in poznejšem zburanju iz anestezije, dosežene s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki.

Barbiturati

Uporaba sevoflurana je združljiva z uporabo barbituratov, propofola in drugih pogosto uporabljenih intravenskih anestetikov. Po uporabi intravenskega anestetika so lahko potrebne nižje koncentracije sevoflurana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sevoflurana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3), zato se sme sevofluran uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije le, če je to nujno potrebno.

Porod

V kliničnem preskušanju so dokazali varnost sevoflurana za matere in dojenčke, ko so ga uporabljali za anestezijo med carskim rezom, medtem ko varnost sevoflurana pri vaginalnem porodu še ni dokazana.

Pri porodni anesteziji je potrebna previdnost zaradi relaksantnega učinka sevoflurana na maternico in povečanja materničnih krvavitev.

Dojenje

Ni znano, ali se sevofluran izloča v materino mleko. Pri dajanju sevoflurana doječim materam je torej potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ni podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike opozorite, da bo lahko še nekaj časa po splošni anesteziji pri njih moteno opravljanje dejavnosti, ki zahtevajo miselno zbranost in pozornost, na primer upravljanje motornih vozil ali nevarnih strojev (glejte poglavje 4.4). Po anesteziji s sevofluranom bolniki ne smejo voziti toliko časa, kolikor jim naroči anesteziolog.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Kakor vsi močni inhalacijski anestetiki lahko tudi sevofluran povzroči od odmerka odvisno depresijo delovanja srca in dihanja. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih ter prehodnih. V postoperativnem obdobju so poročali o slabosti in bruhanju, ki sta običajna simptoma po kirurških posegih in splošni anesteziji in ju lahko povzročijo inhalacijski anestetiki in druga zdravila, ki jih bolnik prejme med kirurškim posegom ali po njem, ali pa sta posledica bolnikovega odziva na kirurški poseg.

Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki so bili naslednji:

- pri odraslih bolnikih: hipotenzija, slabost in bruhanje;
- pri starostnikih: bradikardija, hipotenzija in slabost;
- pri pediatričnih bolnikih: vznemirjenost, kašelj, bruhanje in slabost.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Vsi učinki, ki so bili vsaj morebitno povezani z uporabo sevoflurana v kliničnih preskušanjih in v času trženja zdravila, so podani v spodnji preglednici in razvrščeni po organskih sistemih, prednostnih izrazih in pogostnostih, v skladu s klasifikacijo MEDRA. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri.

Neželene učinke v času trženja zdravila so prijavljali prostovoljno za populacijo z neznanim obsegom izpostavljenosti zdravilu, zato ni mogoče oceniti dejanske incidence neželenih učinkov in je njihova pogostnost podana kot "neznana". Po vrsti, jakosti in pogostnosti pa so bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli sevofluran v kliničnih preskušanjih, podobni neželenim učinkom pri tistih bolnikih, ki so prejeli referenčno zdravilo.

Podatki o neželenih učinkih, prijavljenih med kliničnimi preskušnji in v času trženja zdravila

Povzetek najpogostejših neželenih učinkov med kliničnimi preskušnji sevoflurana in v času trženja		
<u>Razvrstitev po organskih sistemih</u>	<u>Pogostnost</u>	<u>Neželeni učinki</u>
Bolezni imunskega sistema	neznana	anafilaktična reakcija ¹ anafilaktoidna reakcija preobčutljivost ¹
Psihiatrične motnje	zelo pogosti občasni	vznemirjenost zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti neznana	somnolenca omotica glavobol konvulzije ^{2,3} distonija povečan intrakranialni tlak
Srčne bolezni	zelo pogosti pogosti občasni neznana	bradikardija tahikardija popolni atrioventrikularni blok, srčne aritmije (vključno z ventrikularnimi aritmijami), atrijska fibrilacija, ekstrasistole (ventrikularne, supraventrikularne, bigeminija), srčni zastoj ⁴ ventrikularna fibrilacija torsades de pointes ventrikularna tahikardija podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu
Žilne bolezni	zelo pogosti pogosti	hipotenzija hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	bolezni dihal depresija dihanja laringospazem obstrukcija dihalnih poti
	občasni	apneja astma hipoksija
	neznana	bronhospazem dispneja ¹ piskanje v pljučih ¹ zadrževanje diha
Bolezni prebavil	zelo pogosti	slabost bruhanje
	pogosti	hipersekrecija žlez slinavk
	neznana	pankreatitis
Presnovne in prehranske motnje	neznana	hiperkaliemija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana	mišična rigidnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	hepatitis ^{1 2} jetrna odpoved ^{1 2} jetrna nekroza ^{1 2} zlatenica
Bolezni sečil	neznana	tubulointersticijski nefritis
Bolezni kože in podkožja	neznana	kontaktni dermatitis ¹ pruritus izpuščaj ¹ otekanje obraza ¹ urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	mrzlica pireksija
	neznana	tiščanje v prsih ¹ maligna hipertermija ^{1 2} edem

Preiskave	pogosti	nenormalen izvid glukoze v krvi nenormalen izvid jetrnih testov ⁵ nenormalno število levkocitov povečana vrednost fluorida v krvi ¹
	občasni	povečana vrednost serumskega kreatinina
Poškodbe in 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 Obstajajo zelo redka poročila iz obdobja trženja zdravila o pojavu srčnega zastoja pri uporabi sevoflurana.

⁵ Pri uporabi sevoflurana in referenčnih zdravil so občasno poročali o prehodnih spremembah izvidov jetrnih testov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Med in po anesteziji s sevofluranom lahko pride do prehodnega povečanja serumske koncentracije anorganskega fluorida. Koncentracije anorganskega fluorida so običajno najvišje v času dveh ur po koncu anestezije s sevofluranom, na raven pred posegom pa se povrnejo v 48 urah. V kliničnih preskušanjih pa povišane koncentracije fluorida niso bile povezane z motnjami delovanja ledvic.

Na voljo so redka poročila o postoperativnem pojavu hepatitisa. Poleg tega so na voljo tudi redka poročila iz obdobja trženja zdravila o jetrni odpovedi in jetrni nekrozi v povezavi z uporabo močnih hlapnih anestetikov, vključno s sevofluranom, vendar dejanske incidence in povezave med uporabo sevoflurana in temi učinki ni mogoče zagotovo potrditi (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o redkih primerih preobčutljivostnih reakcij, kot so kontaktni dermatitis, izpuščaj, dispneja, piskanje v pljučih, tiščanje v prsih, otekanje obraza, otekanje vek, eritem, urtikarija, pruritus, bronhospazem in anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, še posebej v povezavi z dolgotrajno poklicno izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom, vključno s sevofluranom.

Pri občutljivih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje v skeletnih mišicah, ki vodi do velike potrebe po kisiku in kliničnega sindroma, ki mu pravimo maligna hipertermija (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi. Mnogi od njih so se pojavili pri otrocih in mlajših odraslih od 2 mesecev starosti naprej in večina jih ni imela nobenega od dejavnikov tveganja, ki povzročajo dovzetnost zanje. Pri več primerih so poročali o tem, da bolniki niso sočasno prejeli nobenih drugih zdravil, vsaj en primer pa je bil potrjen z elektroencefalografijo (EEG). Pri večini primerov je šlo za en sam epileptični napad, ki je izzvenel spontano ali po zdravljenju, poročali pa so tudi o večkratnih epileptičnih napadih. Epileptični napadi so se pojavili med uvajanjem anestezije s sevofluranom ali kmalu po njej, med zbujanjem

JAZMP-IA/058-22.11.2021

in med postoperativnim okrevanjem do enega dneva po anesteziji. Pri uporabi sevoflurana pri bolnikih, pri katerih lahko obstaja tveganje za epileptične napade, ukrepajte na podlagi klinične presoje (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

Med simptome prevelikega odmerjanja sodita depresija dihanja in insuficienca krvnega obtoka.

V primeru očitnega prevelikega odmerjanja uvedite naslednje ukrepe: ustavite dajanje sevoflurana in uvedite naslednje podporne ukrepe: zagotovite prosto dihalno pot ter začnite z asistiranim ali nadzorovanim ventiliranjem s čistim kisikom, skupaj z ukrepi za vzdrževanje ustreznega delovanja srčnožilnega sistema.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki.

Oznaka ATC: N01AB08

Sevofluran je halogenirani metil izopropil eter, inhalacijski anestetik, ki povzroča hitro uvajanje anestezije in hitro fazo zbujanja. Vrednost MAK (minimalna alveolarna koncentracija) je odvisna od starosti (glejte poglavje 4.2).

Sevofluran povzroča izgubo zavesti, reverzibilno odpravo občutka za bolečino in motorične aktivnosti, pojevanje avtonomnih refleksov ter depresijo dihanja in delovanja srčnožilnega sistema. Ti učinki so odvisni od odmerka.

Sevofluran ima majhen porazdelitveni koeficient med krvjo in plinom (0,65), kar povzroča hitro zbujanje po prekinitvi anestezije.

Kardiovaskularni učinki: Sevofluran lahko povzroči od koncentracije odvisno zmanjšanje krvnega tlaka. Sevofluran povzroča senzibilizacijo miokarda na aritmogene učinke eksogenega adrenalina. Ta senzibilizacija je podobna tisti, ki jo povzroča izofluran.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sevofluran je slabo topen v krvi in tkivih, zato hitro doseže zadostno alveolarno koncentracijo za anestezijo, potem pa se tudi hitro izloča, do prenehanja anestezije.

Pri človeku se < 5 % absorbiranega sevoflurana v jetrih presnovi v heksafluoroizopropanol (HFIP), ob čemer se sprostita anorganski fluorid in ogljikov dioksid (ali en ogljikov fragment). Nastali HFIP se hitro konjugira z glukuronsko kislino in se izloči s sečem.

Hitro in obsežno izločanje sevoflurana skozi pljuča zmanjša količino anestetika, ki se lahko presnovi, na najmanjšo mero. Barbiturati ne inducirajo presnove sevoflurana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij enkratnih in ponavljajočih se odmerkov sevoflurana ne kažejo toksičnosti za posamezne organe.

Študije reprodukcijske toksičnosti:

Študije plodnosti, ki so jih izvedli pri podganah, so pokazale zmanjšanje pogostnosti implantacije in brejosti po večkratni izpostavljenosti odmerkom, ki se uporabljajo za anestezijo.

Študije razvojne toksičnosti, opravljene pri podganah in kuncih, niso pokazale nikakršnih teratogenih učinkov. Pri koncentracijah, manjših od tistih, ki so potrebne za doseganje anestezije, so med perinatalno fazo pri podganah opazili podaljšanje gestacije.

Študija pri moških podganah je pokazala zmanjšano gibljivost in koncentracijo sperme ter povečano degeneracijo testisov po kronični izpostavljenosti sevofluranu (1 MAC-sevofluran inhalacija za 7 ali 14 dni) v primerjavi s kontrolami.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) pri odmerkih, ki povzročijo rahlo do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov med obdobjem hitrega razvoja možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v razvijajočih se možganih, kar je mogoče povezati z dolgotrajnimi kognitivnimi težavami. Klinični pomen teh nekliničnih izsledkov ni znan. Izčrpne študije mutagenosti *in vitro* ter *in vivo* s sevofluranom so dale negativne rezultate. Študij kancerogenosti niso izvedli.

Učinki na krvni obtok in porabo kisika: Izsledki študij pri psih kažejo, da sevofluran ne povzroča sindroma kradeža krvi v koronarnih arterijah in ne poslabša obstoječe miokardne ishemije. Študije pri živalih so pokazale, da se pri uporabi sevoflurana krvni obtok v jetrih in ledvicah dobro ohranja.

Sevofluran zmanjša stopnjo presnove kisika v možganih (CMRO₂) na analogen način kot izofluran. Pri koncentracijah, ki se bližajo 2,0 MAK, so opazili približno 50-odstotno zmanjšanje CMRO₂. Študije pri živalih so pokazale, da sevofluran nima pomembnega učinka na krvni pretok v možganih.

Učinki sevoflurana na osrednje živčevje: Pri živalih sevofluran bistveno močneje zavira elektroencefalografsko (EEG) aktivnost v primerjavi z enakovrednimi odmerki izoflurana. Ni dokazov, da je sevofluran povezan z epileptiformno aktivnostjo med normokapnijo ali hipokapnijo. Za razliko od enflurana so bili poskusi, da bi z ritmičnimi zvočnimi dražljaji med hipokapnijo sprožili epileptičnim napadom podobno aktivnost EEG, neuspešni.

Spojina A: Spojina A je produkt razgradnje sevoflurana, ki nastaja na absorbentih CO₂. Njena koncentracija se običajno veča z večanjem temperature absorbenta in koncentracije sevoflurana ter z manjšanjem pretoka svežega plina.

Študije, ki so jih opravili pri podganah, so pokazale nefrotoksičnost, ki je bila odvisna od odmerka in trajanja izpostavljenosti in je bila reverzibilna (nekroza posameznih celic v proksimalnih tubulih). Pri podganah so dokaze za nefrotoksične učinke opazili pri koncentraciji 25 - 50 ppm po 6 in 12 urah izpostavljenosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

V kliničnih študijah je bila največja koncentracija spojine A (kot absorbent CO₂ v napravi so uporabili mešanico natrijevega in kalcijevega hidroksida (»soda lime«)) 15 ppm pri otrocih in 32 ppm pri odraslih. V sistemih, v katerih so kot absorbente CO₂ uporabili mešanico kalcijevega in barijevega hidroksida (»barium hydroxide lime«), so opazili koncentracije do 61 ppm. Čeprav so izkušnje z anestezijo z nizkim pretokom omejene, do zdaj še ni dokazov za nastanek ledvične okvare zaradi spojine A.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

V kliničnem okolju se lahko sevofluran ob neposrednem stiku z absorbenti CO₂ (mešanico natrijevega in kalcijevega hidroksida (»soda lime«) in mešanico kalcijevega in barijevega hidroksida (»barium hydroxide lime«)) razgradi, pri čemer nastajajo majhne količine spojine A (pentafluoroizopropenilfluorometiletra (PIFE)) in sledi spojine B (pentafluorometoksiizopropilfluorometiletra (PMFE)). Interakcija z absorbenti CO₂ ni značilna samo za sevofluran. Nastanek razgradnih produktov v anestezijski napravi je posledica ekstrakcije kislega protona ob prisotnosti močne baze (kalijevega hidroksida (KOH) in/ali natrijevega hidroksida (NaOH)), pri čemer iz sevoflurana nastaja alken (spojina A). Pri uporabi polzaprtega kroga za anestezijo nista potrebna nikakršno prilagajanje odmerka ali sprememba klinične prakse.

Pri uporabi mešanice kalcijevega in barijevega hidroksida (»barium hydroxide lime«) so koncentracije spojine A večje kot pri uporabi mešanice natrijevega in kalcijevega hidroksida (»soda lime«).

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250-mililitrske aluminijaste steklenice, znotraj obložene z zaščitnim lakom. Steklenice so zaprte s:

- plastično zaporko z navojem s politetrafluoroetilen (PTFE) laminirano notranjo podlogo ali
- integriranim ventilom iz nerjavečega jekla, najlona, etilen-propilen kopolimera (EPDM) in komponent z vsebnostjo polietilena.

Pakiranja po 1 in 6 steklenic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Sevofluran je treba dajati s hlapilnikom, ki je umerjen posebej za sevofluran. Polnjenje poteka neposredno iz steklenice skozi vgrajeni ventil, ali, v primeru, da steklenica nima vgrajenega ventila, s pomočjo ustreznega adapterja, posebej oblikovanega za hlapilnik za sevofluran. Uporabijo se lahko samo hlapilniki, za katere je dokazano, da so združljivi s tem zdravilom. Ugotovljeno je bilo, da se sevofluran razgrajuje ob prisotnosti močnih Lewisovih kislin, ki se ob težkih pogojih lahko tvorijo na kovinskih ali steklenih površinah, zato se morate izogibati uporabi hlapilnikov, ki vsebujejo takšne močne Lewisove kisline ali v katerih lahko Lewisove kisline nastajajo pri pogojih normalne uporabe.

Pri uporabi inhalacijskih anestetikov ne smete dovoliti, da se absorbenti za ogljikov dioksid izsušijo. Če sumite, da se je absorbent za CO₂ izsušil, ga morate zamenjati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter d.o.o.
Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01413/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 5. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021