

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Sevofluran Piramal 250 ml para za inhaliranje, tekočina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sevofluran (100 %).

Pomožne snovi z znanim učinkom:  
Jih ni.

Zdravilo vsebuje samo učinkovino; glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina  
bistra, brezbarvna, hlapljiva tekočina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Indukcija in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti, vključno z donošenimi novorojenčki (za podrobnosti glede starosti glejte poglavje 4.2).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

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

##### *Kirurška anestezija:*

Sevofluran bolnik prejme preko hlapilnika, ki je posebej umerjen za uporabo s sevofluranom, tako da je mogoče prejeto koncentracijo natančno nadzorovati.

Vrednosti minimalne alveolarne koncentracije (MAK) sevoflurana se zmanjšujejo s starostjo ter z dodajanjem dušikovega oksida. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku ter ga titrirati do želenega učinka, glede na starost in klinično

stanje bolnika. V spodnji preglednici so podane povprečne vrednosti MAK za različne starostne skupine.

<b>Preglednica 1: Vrednosti MAK za odrasle in pediatrične bolnike po starostnih skupinah</b>		
Starost bolnika (leta)	Sevofluran 100 % para za inhaliranje, tekočina v kisiku	Sevofluran 100 % para za inhaliranje, tekočina v 65 % N <sub>2</sub> O/35 % O <sub>2</sub>
0-1 mesec*	3,3 %	2,0 %**
1-< 6 mesecev	3,0 %	
6 mesecev-< 3 leta	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 %

\* Donošeni novorojenčki. Vrednosti MAK za nedonošenčke niso določene.

\*\*Pri pediatričnih bolnikih, starih 1- < 3 leta, je bila uporabljena kombinacija 60 % N<sub>2</sub>O/40 % O<sub>2</sub>.

### *Indukcija anestezije*

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku ter ga titirati do želenega učinka, glede na starost in klinično stanje bolnika. Uporabiti je mogoče kratko delujoče barbiturate ali katero drugo intravensko sredstvo za indukcijo, čemur sledi inhalacija sevoflurana.

Indukcijo s sevofluranom je mogoče doseči z inhalacijo 0,5-1,0 % sevoflurana v kisiku (O<sub>2</sub>) z dodanim dušikovim oksidom (N<sub>2</sub>O) ali brez njega. Koncentracijo sevoflurana povečujte v korakih po 0,5-1,0 %, do največ 8 %, tako pri odraslih kot pri otrocih, dokler ne dosežete potrebne globine anestezije.

Pri odraslih inhalirane koncentracije sevoflurana do 5 % ponavadi povzročijo kirurško anestezijo v manj kot 2 minutah. Pri otrocih inhalirane koncentracije sevoflurana do 7 % ponavadi povzročijo kirurško anestezijo v manj kot 2 minutah.

### *Vzdrževanje anestezije*

Kirurške ravni anestezije lahko vzdržujemo z inhaliranimi koncentracijami od 0,5–3 % sevoflurana v O<sub>2</sub>, s sočasno uporabo N<sub>2</sub>O ali brez nje.

### *Prebujanje:*

Čas prebujanja po anesteziji s sevofluranom je praviloma kratek. Zato bolniki

utegnejo potrebovati zdravila za lajšanje pooperativnih bolečin kmalu po posegu. Ko je vsa anestezija prekinjena, je treba pacientove dihalne poti do popolnega prebujanja prezračiti s 100% kisikom.

#### *Starejši bolniki:*

Vrednosti MAK se zmanjšujejo z naraščajočo starostjo. Povprečna koncentracija sevoflurana za doseganje vrednosti MAK pri osebi, stari 80 let, znaša približno 50 % koncentracije, potrebne pri osebi, stari 20 let.

#### *Pediatrična populacija:*

Za vrednosti MAK za pediatrične bolnike po starosti pri uporabi sevoflurana v kisiku s sočasno uporabo dušikovega oksida ali brez nje glejte Preglednico 1.

#### *Moteno delovanje ledvic*

Zaradi majhnega števila bolnikov z okvaro ledvic (izhodiščni serumski kreatinin večji od 1,5 mg / dl), varnost uporabe sevoflurana v tej skupini ni bila v celoti ugotovljena. Zato je treba pri bolnikih z okvaro ledvic sevofluran dajati previdno.

#### Način uporabe

za inhaliranje

Sevofluran je treba bolnikom aplicirati prek obrazne maske ali endotrahealne cevke. Sevofluran sme aplicirati samo osebe, ki je usposobljeno za dajanje splošne anestezije. Vsa potrebna oprema za vzdrževanje proste dihalne poti, umetno predihavanje, obogatitev s kisikom in cirkulacijsko reanimacijo mora biti stalno pri roki. Sevofluran mora bolnik prejeti preko hlapilnika, ki je posebej umerjen za uporabo s sevofluranom, tako da je mogoče prejeta koncentracijo natančno nadzorovati. Če je možno, da je absorbent za ogljikov dioksid izsušen, ga je treba pred uporabo sevoflurana zamenjati. (Glejte poglavje 4.4.)

### **4.3 Kontraindikacije**

Sevoflurana se ne sme uporabljati pri bolnikih z znano ali domnevno preobčutljivostjo na sevofluran ali druge halogenirane anestetike (npr. v primeru, da so že imeli motnje jetrne funkcije, zvišano telesno temperaturo ali levkocitozo neznanega vzroka po anesteziji s katerim od teh zdravil).

Sevofluran je prav kontraindiciran pri bolnikih z znano ali domnevno genetsko dovzetnostjo za maligno hipertermijo.

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

Sevoflurana se ne sme uporabljati pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti v povezavi s prejetjem halogeniranih anestetikov pojavilo nepojasnjeno zmerno/hudo moteno delovanje jeter z zlatenico, zvišana telesna temperatura in/ali eozinofilija.

Sevoflurana ne smejo prejemati bolniki, pri katerih je bil v preteklosti potrjen hepatitis zaradi halogeniranega inhalacijskega anestetika ali pri katerih se je v preteklosti pojavilo nepojasnjeno zmerno do hudo moteno delovanje jeter z zlatenico, zvišana telesna temperatura in eozinofilija po anesteziji s sevofluranom.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sevofluran lahko povzroči respiratorno depresijo, ki se lahko okrepi s premedikacijo z narkotiki ali drugimi zdravili, ki povzročajo respiratorno depresijo. Dihanje je treba spremljati in po potrebi zagotoviti dihalno podporo.

Sevofluran sme aplicirati samo osebe, ki je usposobljeno za dajanje splošne anestezije. Vsa potrebna oprema za vzdrževanje proste dihalne poti, umetno predihavanje, obogatitev s kisikom in cirkulacijsko reanimacijo mora biti stalno pri roki. Vse bolnike, ki so prejeli anestezijo s sevofluranom, je treba stalno spremljati, vključno s preverjanjem elektrokardiograma (EKG), krvnega tlaka, saturacije s kisikom in vrednosti ogljikovega dioksida (CO<sub>2</sub>) v izdihanem zraku na koncu izdiha.

Koncentracija sevoflurana, ki se dovaja iz hlapilnika, mora biti natančno znana. Hlapljivi anestetiki imajo različne fizikalne lastnosti, zato je dovoljeno uporabiti samo hlapilnike, ki so specifično umerjeni za sevofluran. Splošno anestezijo je treba dajati individualizirano glede na bolnikov odziv. Hipotenzija in respiratorna depresija se povečujeta z globino anestezije.

Med uporabo halogeniranih inhalacijskih anestetikov, kot je sevofluran, se lahko v posameznih primerih razvije AV stični ritem, še posebej, če je bilo predhodno dano vagolitično zdravilo, kot je atropin.

Prebujajoči delirij je približno 2-3 krat pogostejši pri majhnih otrocih, mlajših od šest let, kot pri odraslih. O agitaciji pri prebujanju iz anestezije pri majhnih otrocih so pogosteje poročali pri kratkotrajno prebujajočih se anestetikih, kot je sevofluran, v primerjavi z nekaterimi drugimi anestetiki z daljšim trajanjem prebujanja, kot sta propofol in halotan. Hiter pojav prebujanja pri otrocih je lahko povezan z vznemirjenostjo in pomanjkanjem sodelovanja (v približno 25% primerov).

Tako kot drugi halogenirani inhalacijski anestetiki ima sevofluran razširjen učinek na sistemski in koronarni arterijski sistem. Zato je treba pri bolnikih s koronarno boleznijo srca sevofluran uporabljati previdno, zato je pri teh bolnikih pomembno ohraniti normalno hemodinamiko, da se izognemo miokardni ishemiji.

#### **Maligna hipertermija**

Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje skeletnega mišičja, ki močno poveča potrebo po kisiku in povzroči klinični sindrom, znan kot maligna hipertermija. Klinični sindrom se kaže s hiperkapnijo in lahko vključuje mišično rigidnost, tahikardijo, tahipnejo, cianozo, aritmije in/ali nestabilen krvni tlak. Nekateri od teh nespecifičnih znakov se lahko pojavijo tudi med plitvo anestezijo, akutno hipoksijo, hiperkapnijo in hipovolemijo. V kliničnih preskušanjih so poročali o enem primeru maligne hipertermije. Obstajajo tudi poročila iz obdobja po začetku trženja o maligni hipertermiji. Nekatera od teh poročil navajajo smrtni izid.

Zdravljenje vključuje prekinitev uporabe sprožilnih sredstev (npr. sevoflurana), dajanje intravenskega dantrolen natrija (za dodatne informacije o obravnavanju bolnikov glejte navodila za predpisovanje intravenskega dantrolen natrija) in podporno zdravljenje. Tako zdravljenje vključuje odločne ukrepe za ponovno vzpostavitev normalne telesne temperature, respiratorno in cirkulacijsko podporo glede na indikacije ter obvladovanje abnormalnosti pri elektrolitih/tekočinah/kislinah/bazah. Pozneje se lahko pojavi odpoved ledvic, zato je treba spremljati izločanje urina in ga ohranjati, če je mogoče. Uporaba inhalacijskih anestetikov je povezana z redkimi zvišanji ravni kalija v serumu, ki so povzročila srčne aritmije in smrtni izid pri pediatričnih bolnikih v pooperativnem obdobju.

### **Perioperativna hiperkaliemija**

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila v redkih primerih povezana z zvišanjem serumskih ravni kalija, ki je povzročilo srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih v pooperativnem obdobju. Najbolj ranljivi se zdijo bolniki z latentno pa tudi simptomatsko živčnomišično boleznijo, predvsem z Duchennovo mišično distrofijo. Z večino, vendar ne z vsemi od teh primerov, je bila povezana sočasna uporaba sukcinilholina. Pri teh bolnikih so opazili tudi izrazito zvišane serumske ravni kreatinkinaze in v nekaterih primerih spremembe urina, ki so kazale na mioglobinurijo. Čeprav se ta bolezen kaže podobno kot maligna hipertermija, noben od teh bolnikov ni imel znakov ali simptomov mišične rigidnosti ali hipermetaboličnega stanja. Priporoča se zgodnje in odločno zdravljenje hiperkaliemije in rezistentnih aritmij ter naknaden pregled za primer latentne živčnomišične bolezni. Če obstaja sum na živčno-mišično bolezen, je treba opraviti dodatno oceno.

Prejeli so posamezna poročila o podaljšanju intervala QT, ki je bilo zelo redko povezano z aritmijo torsade de pointes (v izjemnih primerih s smrtnim izidom). Pri dovzetnih bolnikih je potrebna previdnost pri uporabi sevoflurana.

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

Pri bolnikih z mitohondrijskimi motnjami je potrebna previdnost pri uporabi splošne anestezije, vključno s sevofluranom.

### **Jetra**

Na podlagi izkušenj iz obdobja po začetku trženja so poročali o zelo redkih primerih blage, zmerne ali hude pooperativne jetrne disfunkcije ali hepatitisa z zlatenico ali brez nje.

Če se sevofluran uporabi pri bolnikih, ki že imajo težave z jetri oziroma se zdravijo z zdravili, za katera je znano, da povzročajo jetrno disfunkcijo, je potrebna klinična presoja. Pri bolnikih, ki so imeli poškodbe jeter, zlatenico, nepojasnjeno zvišano telesno temperaturo ali eozinofilijo po dajanju drugih inhalacijskih anestetikov, se dajanje sevoflurana ne priporoča, če je mogoča anestezija z intravenskimi zdravili ali lokalna anestezija (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so v relativno kratkem času večkrat prejeli halogenirane ogljikovodike, vključno s sevofluranom, lahko obstaja povečano tveganje za poškodbo jeter.

## **Splošno**

Med vzdrževanjem anestezije lahko povečanje koncentracije sevoflurana povzroči ododmerka odvisno znižanje krvnega tlaka. Čezmerno znižanje krvnega tlaka je lahko povezano z globino anestezije in v teh primerih se lahko korigira z zmanjšanjem vdihane koncentracije sevoflurana. Ker sevofluran ni topen v krvi, se lahko hemodinamske spremembe pojavijo hitreje kot pri nekaterih drugih hlapnih anestetikih. Pri hipovolemičnih ali hipotenzivnih bolnikih oziroma bolnikih, ki so kako drugače hemodinamsko kompromitirani, npr. zaradi sočasne uporabe drugih zdravil, je treba odmerek določiti še posebej previdno.

Kot pri vseh anestetikih je vzdrževanje hemodinamske stabilnosti pomembno za preprečitev miokardne ishemije pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij.

Pri uporabi sevoflurana za anestezijo pri nosečnicah je potrebna previdnost, saj lahko relaksacijski učinek na maternico poveča tveganje za krvavitev iz maternice (glejte poglavje 4.6).

Okrevanje po splošni anesteziji je treba oceniti z veliko mero previdnosti, preden bolnika odpustite iz sobe za okrevanje. Čas prebujanja po anesteziji z uporabo sevoflurana je običajno zelo kratek, zato bolniki utegnejo potrebovati zdravila za lajšanje bolečin kmalu po posegu. Čeprav se po uporabi sevoflurana zavest običajno povrne v nekaj minutah, pa niso preučevali vpliva na intelektualno sposobnost v obdobju dveh ali treh dni po anesteziji. Kot pri drugih anestetikih, lahko majhne spremembe razpoloženja trajajo več dni po aplikaciji (glejte poglavje 4.7).

## ***Zamenjava izsušenih absorbentov za CO<sub>2</sub>:***

Pri uporabi sevoflurana v povezavi z izsušenim absorbentom za CO<sub>2</sub>, še posebej s tistimi, ki vsebujejo kalijev hidroksid (npr. Baralyme), so poročali o redkih primerih pojava izredne vročine, dima in/ali spontanega vžiga naprave za anestezijo. Nenavadna zakasnitev zvišanja ali nepričakovano znižanje vdihane koncentracije sevoflurana glede na nastavitev hlapilnika sta lahko povezana s čezmernim segrevanjem vsebnika absorbenta za CO<sub>2</sub>.

Če se absorbent za CO<sub>2</sub> izsuši, na primer po dolgotrajnem pretoku suhega plina skozi vsebnik absorbenta za CO<sub>2</sub>, lahko pride do eksotermne reakcije, hitrejše razgradnje

sevoflurana in tvorbe razgradnih produktov. Razgradne produkte sevoflurana (metanol, formaldehid, ogljikov monoksid ter spojine A, B, C in D) so zaznali v respiratornem vezju poskusne naprave za anestezijo, kjer so bili uporabljeni izsušeni absorbenti za CO<sub>2</sub> in najvišje koncentracije sevoflurana (8 %) dalj časa ( $\geq 2$  uri). Koncentracije formaldehida, ki so jih zaznali v anestezijskem respiratornem vezju (ob uporabi absorbentov, ki so vsebovali natrijev hidroksid), so bile na stopnjah, ki lahko povzročijo blago draženje dihal. Klinični pomen razgradnih produktov, ki so jih zaznali pri tem skrajnem poskusnem modelu, ni znan.

Če zdravstveni delavec meni, da se je absorbent za CO<sub>2</sub> morda izsušil, ga je treba pred naslednjo uporabo hlapljivih anestetikov (kot je sevofluran) zamenjati. Treba je upoštevati dejstvo, da ni nujno, da se barvni indikator zaradi izsušitve spremeni. Zato odsotnost izrazite spremembe barve ne more biti dokaz za ustrezno hidracijo. Absorbente za CO<sub>2</sub> je treba ne glede na stanje barvnega indikatorja redno menjavati (glejte poglavje 6.6).

### **Ledvična okvara:**

Čeprav so podatki iz kontroliranih kliničnih študij ob majhnem pretoku omejeni, pa ugotovitve iz študij pri bolnikih in na živalih kažejo, da obstaja možnost za ledvično okvaro, predvidoma zaradi spojine A. Zato je treba pri bolnikih z ledvično insuficienco sevofluran uporabljati previdno. Študije na živalih in pri ljudeh kažejo, da je lahko sevofluran, ki se daje dlje kot 2 uri pri vrednostih MAK in s pretokom svežega plina  $< 2$  l/min, povezan s proteinurijo in glikozurijo. Glejte tudi poglavje 5.1.

V nekaterih študijah na podganah se je pojavila nefrotoksičnost pri živalih, ki so bile izpostavljene spojini A (pentafluoroizopropenil fluorometiler (PIFE)) v koncentracijah, večjih od običajnih v vsakdanji klinični praksi. Upoštevajte vse dejavnike, ki vodijo do izpostavljenosti spojini A pri ljudeh, še zlasti trajanje izpostavljenosti, pretok svežega plina in koncentracijo sevoflurana.

Vdihano koncentracijo sevoflurana in pretok svežega plina je treba prilagoditi, da se čim bolj zmanjša izpostavljenost spojini A. Izpostavljenost sevofluranu ne sme trajati dlje kot 2 uri pri vrednostih MAK ob pretoku 1 do  $< 2$  l/min. Vrednosti pretoka svežega plina  $< 1$  l/min niso priporočljive.

Mehanizem te toksičnosti za ledvice pri podganah je neznan in relevantnost za človeka ni bila ugotovljena. (Za nadaljnje podrobnosti glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti.)

Pri dajanju sevoflurana bolnikom z okvarjeno ledvično funkcijo (GFR  $\leq 60$  ml/min) je potrebna previdnost; po operaciji je treba spremljati ledvično funkcijo.

### **Nevrokirurgija in nevromuskularna bolezen:**

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za zvišanje intrakranialnega tlaka, je treba sevofluran uporabljati previdno in v kombinaciji s tehnikami za znižanje intrakranialnega tlaka (npr. hiperventilacijo).

### **Epileptični napadi:**

V povezavi z uporabo sevoflurana so poročali o redkih primerih epileptičnih napadov. Uporaba sevoflurana je povezana s primeri epileptičnih napadov, do katerih je prišlo tako pri otrocih in mlajših odraslih kot tudi pri starejših odraslih s predispozicijskimi dejavniki tveganja ali brez njih. Pred uporabo sevoflurana pri bolnikih s tveganjem za epileptične napade je potrebna klinična presoja. Pri otrocih je treba omejiti globino anestezije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom, lahko meritve EEG omogočajo določitev najbolj ustreznega odmerka sevoflurana ter pomagajo preprečiti nastanek razmer, ki lahko vodijo do epileptičnega napada (glejte poglavje 4.4, Pediatrična populacija).

#### Pediatrična populacija:

Uporaba sevoflurana je povezana z epileptičnimi napadi. Številni so se pojavili pri otrocih in mladih odraslih, začenši pri starosti 2 mesecev, večina od njih pa ni imela predispozicijskih dejavnikov tveganja. Če se sevofluran uporablja pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za epileptične napade, je potrebna klinična presoja (glejte poglavje 4.4, Epileptični napadi).

Pri otrocih so opazili distonične gibe (glejte poglavje 4.8).

#### *Downov sindrom*

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

Izkušnje z večkratnim izpostavljanjem sevofluranu so zelo omejene. Vendar pri prvi izpostavljenosti v primerjavi z naknadnimi izpostavljenostmi ni bilo očitnih razlik glede neželenih učinkov.

Pri uporabi sevoflurana pri bolnikih z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

Tako kot drugi halogenirani anestetiki, lahko tudi sevofluran med indukcijo povzroči kašelj.

Sevofluran lahko povzroči podaljšanje intervala QTc. V klinični praksi je to redko vodilo do aritmije torsade de pointes. Pri uporabi sevoflurana pri bolnikih s povečanim tveganjem, kot so starejši bolniki in bolniki z diagnozo prirojenega podaljšanja intervala QTc, je potrebna previdnost.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Varnost in učinkovitost sevoflurana je bila dokazana ob sočasni uporabi široke palete zdravil, s katerimi se pogosto srečamo pri kirurških posegih, kot so zdravila za centralni živčni sistem, zdravila z delovanjem na avtonomno živčevje, relaksanti skeletnega mišičja, zdravila proti okužbam, vključno z aminoglikozidi, hormoni in sintetičnimi substituti, krvni derivati in kardiovaskularna zdravila, vključno z epinefrinom.



*Simpatikomimetične učinkovine beta ter simpatikomimetične učinkovine alfa in beta*  
Simpatikomimetične učinkovine beta, kot je izoprenalin, ter simpatikomimetične učinkovine alfa in beta, kot sta adrenalin in noradrenalin, je treba med narkozo s sevofluranom uporabljati previdno zaradi možnega tveganja za ventrikularno aritmijo. Odmerek adrenalina in noradrenalina, ki se uporabljata za lokalno hemostatsko delovanje, s podkožnimi ali gingivalnimi injekcijami mora biti omejen na denimo 0,1 mg epinefrina v 10 minutah ali 0,3 mg v eni uri pri odraslih. Parenteralno dajanje adrenalina in noradrenalina ni priporočljivo.

#### *Sukcinilholin*

Sočasna uporaba sukcinilholina z inhalacijskimi anestetiki je bila povezana z redkimi zvišanji serumskih ravni kalija, ki so povzročila srčne aritmije in smrtni izid pri pediatričnih bolnikih v pooperativnem obdobju.

#### *Derivati amfetamina*

Uporaba amfetaminov in derivatov ter efedrina in derivatov lahko povzroči predoperativne hipertenzivne krize. Priporoča se, da se tako zdravljenje prekine nekaj dni pred operacijo.

#### *Neselektivni zaviralci MAO*

Tveganja za kolaps med operacijo ni mogoče izključiti, kajti to so opazili pri drugih halogeniranih inhalacijskih anestetikih. V splošnem se priporoča prekinitve zdravljenja 2 tedna pred operacijo.

#### *Kalcijevi antagonisti*

Sevofluran lahko povzroči izrazito hipotenzijo pri bolnikih, zdravljenih s kalcijevimi antagonisti, zlasti dihidropiridinskimi derivati.

Pri sočasni uporabi kalcijevih antagonistov z inhalacijskimi anestetiki je potrebna previdnost zaradi tveganja aditivnega negativnega inotropnega učinka.

#### *Epinefrin/adrenalin*

Sevofluran podobno kot izofluran povzroča senzibilizacijo miokarda za aritmogene učinke eksogeno apliciranega adrenalina, mejni odmerek adrenalina, ki povzroči večkratne ventrikularne aritmije, pa je določen pri 5 mikrogramih na kg.

#### *Indirektni simpatikomimetiki*

Pri sočasni uporabi sevoflurana in indirektnih simpatikomimetikov (amfetaminov, efedrina) obstaja tveganje za akutno hipertenzivno epizodo.

#### *Antagonisti receptorjev beta*

Sevofluran lahko okrepi negativni inotropni, kronotropni in dromotropni učinek antagonistov receptorjev beta (z zaviranjem kardiovaskularnih kompenzacijskih mehanizmov). Bolnike je treba opozoriti glede prekinitve dajanja antagonistov receptorjev beta, v vsakem primeru pa je treba preprečiti nenadno prekinitve dajanja teh zdravil. Anestezist mora biti seznanjen s terapijo z antagonisti receptorjev beta.

### *Verapamil*

Ob sočasni uporabi verapamila in sevoflurana so opazili motnje atrioventrikularnega prevajanja.

### *Induktorji CYP2E1*

Zdravila in spojine, ki okrepijo aktivnost izoencima CYP2E1 citokroma P450, kot sta izoniazid in alkohol, lahko pospešijo presnovo sevoflurana in vodijo do izrazitega povečanja plazemskih koncentracij fluorida. Ob sočasni uporabi sevoflurana in izoniazida se lahko okrepijo hepatotoksični učinki izoniazida. Zaradi možne indukcije presnove je treba zdravljenje z izoniazidom prekiniti 1 teden pred operacijo in ga ponovno začeti šele 15 dni po operaciji.

### *Šentjanževka*

Pri bolnikih, ki so bili dolgotrajno zdravljeni s šentjanževko, so poročali o hudi hipotenziji in zapoznelem prebujanju po anesteziji s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki.

### *Barbiturati*

Uporaba sevoflurana je združljiva z barbiturati, propofolom in drugimi intravenskimi anestetiki, ki se pogosto uporabljajo. Po intravenski uporabi anestetika bodo morda potrebne manjše koncentracije sevoflurana.

### *Benzodiazepini in opiodi*

Benzodiazepini in opiodi predvidoma zmanjšajo vrednosti MAK sevoflurana tako kot pri drugih inhalacijskih anestetikih. Uporaba sevoflurana je združljiva z benzodiazepini in opiodi, ki se pogosto uporabljajo pri kirurških posegih.

Opioidi, kot sta alfentanil in sufentanil, lahko v kombinaciji s sevofluranom povzročijo sinergistično znižanje srčnega utripa, krvnega tlaka in zmanjšanje frekvence dihanja.

### *Dušikov oksid*

Kot pri drugih hlapljivih halogeniranih anestetikih, se vrednosti MAK sevoflurana zmanjšajo pri uporabi v kombinaciji z dušikovim oksidom. Ekvivalent vrednosti MAK se zmanjša za približno 50 % pri odraslih in za približno 25 % pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2, Vzdrževanje anestezije).

### *Živčnomišični blokatorji*

Kot pri drugih inhalacijskih anestetikih, sevofluran vpliva na intenzivnost in trajanje živčnomišične blokade z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti. Če se uporabi kot dopolnitev k anesteziji z alfentanilom-N<sub>2</sub>O, sevofluran okrepi živčnomišično blokado, povzročeno s pankuronijem, vekuronijem ali atrakurijem. Prilagoditve odmerkov za te mišične relaksante, če se uporabijo skupaj s sevofluranom, so podobne tistim, ki so potrebne za izofluran. Učinka sevoflurana na sukcinilholin in na trajanje depolarizacije živčnomišične blokade niso preučili.

Zmanjšanje odmerka živčnomišičnih blokatorjev ob indukciji anestezije lahko povzroči zapoznel nastop stanj, primernih za endotrahealno intubacijo, ali neustrezno sprostitvev mišic, ker se okrepitev učinka živčnomišičnih blokatorjev opazi nekaj minut po začetku aplikacije sevoflurana. Delovanje nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov je mogoče antagonizirati z neostigminom.

V zvezi z nedepolarizirajočimi zdravili so medsebojna delovanja proučili pri vekuroniju, pankuroniju in atrakuriju. V primeru odsotnosti specifičnih navodil: (1) za endotrahealno intubacijo ne zmanjšajte odmerka nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov; (2) med vzdrževanjem anestezije bo odmerek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov verjetno zmanjšan v primerjavi z odmerkom med anestezijo z N<sub>2</sub>O/opioidi. Pri uporabi dopolnilnih odmerkov mišičnih relaksantov se je treba ravnati po odzivu na stimulacijo živcev.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, zato se lahko sevofluran v obdobju nosečnosti uporablja samo, če za to obstaja nujna potreba.

### Popadki in porod

V kliničnem preskušanju je bila dokazana varnost sevoflurana za matere in dojenčke, če se uporabi za anestezijo pri carskem rezu. Varnost sevoflurana med popadki in vaginalnim porodom ni bila dokazana. Pri porodni anesteziji je zaradi relaksacijskega učinka sevoflurana na maternico in povečanja krvavitev iz maternice potrebna previdnost.

### Dojenje

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

### Plodnost

Študije razmnoževanja pri podganah in kuncih z odmerki do 1 MAK niso pokazale nobenih znakov zmanjšanja plodnosti zaradi uporabe sevoflurana.

Uporaba sevoflurana med nosečnostjo je dovoljena le, če je jasno indicirana.

Obstaja povečano tveganje za krvavitev maternice zaradi relaksacijskega učinka sevoflurana na maternico.

Uporaba sevoflurana med popadki in porodom je omejena na eno manjšo študijo pri carskem rezu.

Študije na živalih kažejo, da sevofluran ni teratogen.

Študije razmnoževanja na podganah in kuncih (odmerki do 1 MAK) niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja samcev in samic. V študijah na živalih niso opazili nobenih znakov fetalne toksičnosti.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Tako kot pri drugih anestetikih, je bolnikom treba povedati, da je sposobnost za dejavnosti, ki zahtevajo pozornost, npr. upravljanje motornih vozil ali nevarnih strojev, lahko zmanjšana še nekaj časa po splošni anesteziji (glejte poglavje 4.4).

Določen čas po anesteziji s sevofluranom bolniki ne smejo voziti.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### **Povzetek varnostnega profila**

Podobno kot vsi močni inhalacijski anestetiki, lahko tudi sevofluran povzroči od odmerka odvisno kardiorespiratorno depresijo. Večina neželenih učinkov je blagih ali zmernih ter so prehodni. Navzea in bruhanje sta v času po posegu pogosta, pojavljata pa se podobno pogosto kot pri drugih inhalacijskih anestetikih. Ti učinki so pogosta posledica kirurškega posega in splošne anestezije, do njih pa lahko pride zaradi inhalacijskega anestetika, drugih sredstev, apliciranih med posegom oziroma po njem, ali zaradi odziva bolnika na kirurški poseg. Najpogosteje so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pri odraslih bolnikih: hipotenzija, navzea in bruhanje,  
pri starejših bolnikih: bradikardija, hipotenzija in navzea, ter  
pri pediatričnih bolnikih: agitacija, kašelj, bruhanje in navzea.

##### **Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici**

Podatki o neželenih učinkih so pridobljeni iz nadzorovanih kliničnih preskušanj, izvedenih pri več kot 3.200 bolnikih v Združenih državah Amerike in Evropi. Vrsta, izrazitost in pogostnost neželenih učinkov so bile pri bolnikih, ki so dobili sevofluran, primerljive z neželenimi učinki pri bolnikih, ki so dobili druge inhalacijske anestetike. Najpogostejša neželena učinka, povezana z uporabo sevoflurana, sta na splošno navzea (24 %) in bruhanje (17 %). Pri otrocih se je pogosto pojavila razdražljivost (23 %).

Vsi neželeni učinki, pri katerih obstaja vsaj verjetnost povezave s sevofluranom, ki so se pojavili v kliničnih študijah in izkušnjah iz obdobja po začetku trženja, so razvrščeni v naslednjo preglednico po razvrstitvi organskih sistemov po MedDRA,

prednostnih izrazih in pogostnosti. Določene so naslednje kategorije 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 s posameznimi poročili. O neželenih učinkih iz obdobja po začetku trženja je prostovoljno poročala populacija z neznanom stopnjo izpostavljenosti. Zato ni mogoče oceniti dejanske incidence neželenih dogodkov, pogostnost pa je »neznana«. Vrsta, resnost in pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli sevofluran v kliničnih preskušanjih, so primerljive z neželenimi učinki pri bolnikih z referenčnim zdravilom.

**Podatki o neželenih učinkih, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po začetku trženja**

<b>Povzetek najpogostejših neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih s sevofluranom in izkušnjah iz obdobja po začetku trženja</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni imunskega sistema	neznana	anafilaktična reakcija <sup>1</sup> , anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost <sup>1</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	levkopenija, levkocitoza
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost
	občasni	zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti	somnolenca, omotica, glavobol, konvulzija <sup>2,3</sup>
	neznana	distonija, zvišan intrakranialni tlak
Srčne bolezni	zelo pogosti	bradikardija
	pogosti	tahikardija
	občasni	popoln atrioventrikularni blok, srčne aritmije (vključno z ventrikularnimi aritmijami), atrijska fibrilacija, aritmija, ventrikularne ekstrasistole

	neznana	supraventrikularne ekstrasistole,  ekstrasistole (ventrikularne, supraventrikularne, povezane z bigeminijo),  srčni zastoj <sup>4</sup> , ventrikularna fibrilacija, aritmija torsade de pointes, ventrikularna tahikardija, podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj
	pogosti	motnje dihanja, respiratorna depresija, laringospazem, obstrukcija dihalnih poti, pljučni edem
	občasni	apneja, hipoksija
	neznana	astma, bronhospazem, dispneja <sup>1</sup> , piskanje v pljučih <sup>1</sup> , zadrževanje diha
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje navzea
	pogosti	povečano izločanje sline
	neznana	pankreatitis
Presnovne in prehranske motnje	neznana	hiperkaliemija
Bolezni sečil	občasni	zastoj urina, glikozurija
	neznana	tubulointersticijski nefritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana	hepatitis <sup>1,2</sup> , jetrna odpoved <sup>1,2</sup> , jetrna nekroza <sup>1,2</sup> , zlatenica
Bolezni kože in podkožja	neznana	kontaktni dermatitis <sup>1</sup> , pruritus,

		izpuščaj <sup>1</sup> , otekanje obraza <sup>1</sup> , urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana	mišična rigidnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	mrzlica, pireksija
	neznana	občutek neugodja v prsnem košu <sup>1</sup> , maligna hipertermija <sup>1,2</sup> , edem
Preiskave	pogosti	nenormalna raven glukoze v krvi, nenormalni rezultati testov jetrne funkcije <sup>5</sup> , nenormalno število belih krvnih celic, zvišana koncentracija fluorida v krvi <sup>1</sup> , zvišana raven aspartat aminotransferaze
	občasni	zvišanje serumske ravni kreatinina, zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven laktatne dehidrogenaze v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	hipotermija

<sup>1</sup>Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>2</sup>Glejte poglavje 4.4.

<sup>3</sup>Glejte poglavje 4.8, Pediatrična populacija.

<sup>4</sup>Obstajajo zelo redka poročila iz obdobja po začetku trženja o srčnem zastoju pri uporabi sevoflurana.

<sup>5</sup>Občasno so pri uporabi sevoflurana in referenčnih zdravil poročali o primerih prehodnih sprememb pri testih jetrne funkcije.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Med anestezijo s sevofluranom ali po njej se lahko pojavi začasno zvišanje serumskih ravni anorganskega fluorida. Koncentracije anorganskega fluorida običajno dosežejo vrh v dveh urah po zaključku anestezije s sevofluranom in se v 48 urah vrnejo na

predoperativne ravni. V kliničnih preskušanjih zvišanih koncentracij fluorida niso povezovali z okvaro ledvične funkcije.

Obstajajo redka poročila o pooperativnem hepatitisu. Poleg tega obstajajo redka poročila iz obdobja po začetku trženja o jetrni odpovedi in jetrni nekrozi v povezavi z uporabo močnih hlapljivih anestetikov, vključno s sevofluranom. Vendar dejanske incidence in povezave sevoflurana s temi dogodki ni mogoče zanesljivo oceniti (glejte poglavje 4.4).

Prejeli so redka poročila o preobčutljivostnih reakcijah (vključno s kontaktnim dermatitisom, izpuščajem, dispnejo, piskanjem v pljučih, občutkom neugodja v prsnem košu, otekanjem obraza, edemom vek, eritemom, urtikarijo, pruritisom, bronhospazmom, anafilaktičnimi ali anafilaktoidnimi reakcijami), še zlasti v povezavi z dolgotrajno poklicno izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom, vključno s sevofluranom.

Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje skeletnega mišičja, ki močno poveča potrebo po kisiku in povzroči klinični sindrom, znan kot maligna hipertermija (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Uporaba sevoflurana je povezana z epileptičnimi napadi. Številni so se pojavili pri otrocih in mladih odraslih, začeni pri starosti 2 mesecev, večina od njih pa ni imela predispozicijskih dejavnikov tveganja. V več primerih so poročali, da ni bilo sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, vsaj en primer pa so potrdili z elektroencefalografijo (EEG). Čeprav je v številnih primerih šlo za posamezne epileptične napade, ki so izzveneli spontano ali po zdravljenju, so poročali tudi o primerih večkratnih epileptičnih napadov. Epileptični napadi so se pojavljali med indukcijo s sevofluranom ali kmalu po njej, med prebujanjem po anesteziji in med pooperativnim okrevanjem do enega dneva po anesteziji. Če se sevofluran uporablja pri bolnikih, pri katerih lahko obstaja 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](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo depresijo dihanja in insuficienco krvnega obtoka.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti naslednje ukrepe: prekiniti je treba dajanje zdravila, zagotoviti prosto dihalno pot, začeti asistirano ali nadzorovano predihavanje s čistim kisikom in ohranjati ustrezno srčnožilno funkcijo.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki

Oznaka ATC: N01AB08

Spremembe kliničnih učinkov sevoflurana zelo hitro sledijo spremembam inhaliranih koncentracij. Sevofluran je halogeniran inhalacijski anestetik (metil izopropil eter), ki povzroči hitro indukcijo in okrevanje. Vrednosti MAK (minimalne alveolarne koncentracije) so odvisne od starosti (glejte poglavje 4.2).

Sevofluran povzroči izgubo zavesti, reverzibilno odpravo bolečine in motorične aktivnosti, zmanjšanje avtonomnih refleksov ter respiratorno in kardiovaskularno depresijo. Ti učinki so odvisni od velikosti odmerka.

Sevofluran ima nizek porazdelitveni koeficient med krvjo in plinom (0,65), kar vodi do zelo hitrega okrevanja po anesteziji.

#### Učinki na srčnožilni sistem

Podobno kot drugi inhalacijski anestetiki, tudi sevofluran zavira delovanje srčnožilnega sistema, pri čemer je učinek odvisen od odmerka. V eni izmed študij na prostovoljcih je zvišana koncentracija sevoflurana povzročila znižanje povprečnega arterijskega tlaka, sprememb srčnega utripa pa ni bilo. V tej študiji sevofluran ni vplival na koncentracijo noradrenalina v plazmi. Sevofluran povzroča senzibilizacijo miokarda za aritmogene učinke eksogeno apliciranega epinefrina. Ta senzibilizacija je podobna tisti, ki jo povzroča izofluran.

#### Učinki na živčni sistem

Pri bolnikih z normalnim intrakranialnim tlakom (IKT) je imel sevofluran minimalen učinek na IKT, prav tako se je ohranila odzivnost na CO<sub>2</sub>. Varnost uporabe

sevoflurana ni bila raziskana pri bolnikih z zvišanim IKT. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za zvišanje IKT, je treba sevofluran uporabljati previdno in v kombinaciji s postopki za znižanje IKT.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi nizke topnosti sevoflurana v krvi bi se morala alveolarna koncentracija po indukciji zelo hitro povečati in se po prenehanju inhalacijskega anestetika zelo hitro zmanjšati. Vrednost FA / FI (pranje) po 30 minutah za sevofluran je 0,85. Vrednost FA / FAO (izpiranje) po 5 minutah je 0,15.

Pri ljudeh se presnovi <5 % absorbiranega sevoflurana. Sevofluran se defluorira prek citokroma P450(CYP)2E1 v jetrih, kar povzroči tvorbo heksafluorizopropanola (HFIP), ob čemer se sprostita anorganski fluorid in ogljikov dioksid (ali fragment z enim atomom ogljika). Nastali HFIP se nato hitro konjugira z glukuronsko kislino in se izloči v urinu. Hitro in obsežno pljučno izločanje sevoflurana zelo zmanjša količino anestetika, ki se lahko presnovi.

Presnovo sevoflurana lahko pospešijo znani induktorji CYP2E1 (npr. izoniazid in alkohol), ne pa tudi barbiturati.

Do prehodnega zvišanja koncentracije anorganskega fluorida lahko pride med anestezijo s sevofluranom in po njej. Do najvišjih koncentracij anorganskega fluorida ponavadi pride v dveh urah po koncu anestezije s sevofluranom, na normalno (predoperativno) raven pa se povrnejo v 48 urah po posegu.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o toksičnosti sevoflurana pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih niso pokazali specifične toksičnosti za organe.

Študije razmnoževanja: študije plodnosti, ki so jih izvajali na podganah, so pokazale zmanjšanje stopenj implantacije in zanositve pri ponavljajoči izpostavljenosti odmerkom anestetika. Študije razvojne toksičnosti, ki so jih izvajali na podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov. Pri subanestetičnih koncentracijah v perinatalni fazi so pri podganah opazili podaljšanje obdobja brejosti.

Obsežne *in vitro* ter *in vivo* študije mutagenosti s sevofluranom so podale negativne rezultate. Študije kancerogenosti niso bile izvedene.

Učinki na delovanje obtočil in porabo kisika: rezultati študij na psih kažejo, da sevofluran ne povzroča sindroma kraje krvi in ne poslabša že obstoječe miokardne ishemije.

Študije na živalih so pokazale, da je cirkulacija v jetrih in ledvicah pri uporabi sevoflurana dobro ohranjena.

Sevofluran zmanjša stopnjo presnove kisika v možganih (CMRO<sub>2</sub>) podobno kot izofluran. Približno 50-odstotno znižanje stopnje CMRO<sub>2</sub> so zaznali pri

koncentracijah blizu 2,0 MAK. Študije na živalih so pokazale, da sevofluran nima pomembnega učinka na pretok krvi v možganih.

Pri živalih sevofluran signifikantno zmanjša elektroencefalografsko (EEG) aktivnost, podobno kot primerljivi odmerki izoflurana. Ni dokazov, da je sevofluran povezan s sprožanjem epileptiformne aktivnosti med normokapnijo ali hipokapnijo. Za razliko od enflurana, pri sevofluranu z ritmičnimi zvočnimi dražljaji med hipokapnijo niso uspeli izzvati aktivnosti EEG, podobne epileptičnemu napadu.

**Spojina A:** Spojina A je razgradni produkt sevoflurana, ki nastaja v absorbentih za CO<sub>2</sub>. Njena koncentracija se običajno poveča z zvišanjem temperature absorbenta in koncentracije sevoflurana ter z zmanjšanjem pretoka svežega plina.

Študije, ki so jih izvajali na podganah, so pokazale reverzibilno nefrotoksičnost, ki je odvisna od velikosti odmerka in trajanja izpostavljenosti (nekroza posamičnih celic proksimalnih tubulov). Pri podganah so dokazali nefrotoksičnost pri vrednosti 25–50 ppm po 6 in 12 urah izpostavljenosti. Pomen za ljudi ni znan.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) pri odmerkih, pri katerih je prišlo do lahke do zmerne anestezije, kažejo, da uporaba anestetikov v obdobju hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v možganih v razvoju, kar je lahko povezano s podaljšanim kognitivnim pomanjkanjem. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

V kliničnih študijah je bila največja koncentracija spojine A (ob uporabi mešanice natrijevega in kalcijevega hidroksida (»soda lime«) kot absorbenta za CO<sub>2</sub> v sistemu) 15 ppm pri otrocih in 32 ppm pri odraslih. V sistemih, ki kot absorbent za CO<sub>2</sub> uporabljajo barijevo mešanico (»barium lime«), so zabeležili koncentracije do 61 ppm. Čeprav so izkušnje z anestezijo ob majhnem pretoku omejene, doslej niso našli dokazov za ledvično okvaro zaradi spojine A.

**Spojina B:** Izpostavljenost vdihavanju spojini B v koncentracijah do 2400 ppm (0,24%) v trajanju treh ur ni povzročila škodljivih učinkov na ledvične parametre ali histologijo tkiva pri podganah Wistar.

**Kancerogeneza**

Študije rakotvornosti niso bile izvedene. V Amesovem testu niso ugotovili mutagenega učinka in v gojenih celicah sesalcev niso bile povzročene kromosomske aberacije. Študije razmnoževanja pri podganah in kuncih v odmerkih do 1 MAC niso pokazale motenj plodnosti ali škode plodu zaradi sevoflurana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

## 6.2 Inkompatibilnosti

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

Po izpostavljenosti inhaliranih anestetikov absorbentu za CO<sub>2</sub> v anestezijski napravi lahko nastopi kemična razgradnja. Ob uporabi v skladu z navodili, s svežim absorbentom, je razgradnja sevoflurana minimalna, razgradni produkti pa so nezaznavni ali netoksični. Razgradnjo sevoflurana in nadaljnjo tvorbo razgradnih produktov povečujejo višja temperatura absorbentov, izsušitev absorbentov za CO<sub>2</sub> (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 vodikovega fluorida s tvorbo pentafluoroizopropenil-fluorometiletra (PIFE, ki ga pogosteje imenujejo spojina A). Po drugi poti steče degradacija sevoflurana le v primeru izsušitve absorbentov za CO<sub>2</sub>, in sicer pride do disociacije sevoflurana v heksafluoroizopropanol (HFIP) in formaldehid. HFIP ni aktiven, ni genotoksičen, se hitro glukuronidira in odstrani, njegova toksičnost pa je podobna toksičnosti sevoflurana. Formaldehid je prisoten med normalnimi presnovnimi procesi. Če je formaldehid izpostavljen zelo izsušenemu absorbentu, se lahko nadalje razgradi v metanol in format. Pri visoki temperaturi lahko format pripomore k nastanku ogljikovega monoksida. Metanol lahko reagira s spojino A, pri čemer nastane metoksi-adicijski produkt, spojina B. V primeru nadaljnje izločitve HF iz spojine B nastanejo spojine C, D in E. V primeru zelo izsušenih absorbentov, zlasti tistih, ki vsebujejo kalijev hidroksid (npr. Baralyme®), lahko pride do tvorbe formaldehida, metanola, ogljikovega monoksida, spojine A in morda nekaterih njenih razgradnih produktov, spojin B, C in D.

## 6.3 Rok uporabnosti

5 let za steklenice iz stekla jantarne barve (z ali brez zunanje PVC prevleke), z navojno zaporko.

3 leta za steklenice iz stekla jantarne barve (brez zunanje PVC prevleke) z večkomponentno zaporko z vgrajenim adapterjem.

Po odprtju je treba vsebino steklenice porabiti v 8 tednih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Pokrovček steklenice naj bo dobro zaprt, saj je anestetik hlapljiv. Steklenico shranite v pokončnem položaju.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250 ml steklenice iz stekla tipa III jantarne barve (z zunanjo PVC prevleko ali brez nje), z navojno zaporko, ki je sestavljena iz dveh delov: črnega zunanjega fenolnega pokrova in notranjega prozornega stožca iz polietilena z nizko gostoto. Steklenica je na voljo z obročkom LDPE rumene barve.

ALI

250 ml steklenica iz stekla tipa III jantarne barve (brez zunanje PVC prevleke) z večkomponentno zaporko z vgrajenim adapterjem (iz polietilena visoke gostote (HDPE), gume iz etilenpropilendien elastomera (EPDM) in nerjavečega jekla), ki je na steklenico pritrjena z aluminijastim navojem.

Velikosti 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 aplicirati s hlapilnikom, ki je umerjen posebej za sevofluran, z uporabo sistema za polnjenje na ključ, zasnovanega za hlapilnike za sevofluran, ali drugega primerne sistema za polnjenje, zasnovanega za hlapilnike za sevofluran.

Absorbenti za ogljikov dioksid se ne smejo izsušiti, ko bolnik prejema inhalacijski anestetik. Poročali so o primerih reakcij nekaterih halogeniranih anestetikov z izsušenim absorbentom za CO<sub>2</sub>, pri čemer je nastal ogljikov monoksid. Za zmanjšanje tveganja za nastanek ogljikovega monoksida v krožnih anestezijskih dihalnih sistemih in zvišanje ravni karboksihemoglobina, ne smete dovoliti, da se absorbent za CO<sub>2</sub> izsuši. Pri uporabi sevoflurana v kombinaciji z izsušenim absorbentom za CO<sub>2</sub>, so redko poročali o nastanku prekomerne vročine, dima in ognja v anestezijskih napravah. Če obstaja sum, da je absorbent za CO<sub>2</sub> izsušen, ga je treba zamenjati. Ugotovili so, da ob prisotnosti močnih Lewisovih kislin, ki se lahko tvorijo na kovinskih ali steklenih površinah v zahtevnih pogojih, poteka razgradnja sevoflurana. Uporabi izparilnikov, ki vsebujejo tovrstne močne Lewisove kisline ali ki jih lahko tvorijo v pogojih normalne uporabe, se je treba izogniti. Uporabljajo se lahko samo steklenice brez rezkega vonja.

V primeru, da na koncu postopka ostane steklenica delno porabljena, se lahko vsebina uporabi v obdobju do 8 tednov.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (pritličje), 2252 TR,

Voorschoten,  
Nizozemska

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

H/12/01414/001-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 7. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 3. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 6. 2023