

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sojourn 100 % kvapalina na paru na inhaláciu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša obsahuje 100 % (v/v) sevofluránu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kvapalina na paru na inhaláciu

Číra, bezfarebná kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Navodenie a udržiavanie celkovej anestézie u dospelých a pediatrických pacientov všetkých vekových skupín, vrátane donosených novorodencov (podrobnosti o veku, pozri časť 4.2)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sevoflurán majú podávať len osoby vyškolené na podávanie celkovej anestézie. Zariadenia na udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest, umelú ventiláciu, obohatenie kyslíkom a obehovú resuscitáciu musia byť k okamžitej dispozícii.

Premedikácia sa má vybrať individuálne podľa potrieb pacienta a jej výber je na rozhodnutí anesteziológa.

Navodenie anestézie

Dávka sa má stanoviť a titrovať tak, aby sa podľa veku a klinického stavu pacienta dosiahol požadovaný účinok.

Pred inhaláciou sevofluránu sa môže podať krátkodobo účinkujúci barbiturát alebo iný intravenózný, indukčný liek.

Navodenie anestézie sevofluránom je možné dosiahnuť inhaláciou 0,5 - 1,0 % sevofluránu v kyslíku (O₂) alebo v zmesi s oxidom dusným (N₂O) alebo bez oxidu dusného, a postupným zvyšovaním sevofluránu o 0,5 - 1,0 % na maximálnu koncentráciu 8 % u dospelých a detí, až do požadovanej hĺbky anestézie.

Vdychované koncentrácie sevofluránu až do 5 % zvyčajne vyvolajú chirurgickú anestéziu u dospelých za menej ako dve minúty. Vdychované koncentrácie sevofluránu až do 7 % zvyčajne vyvolajú chirurgickú anestéziu u detí za menej ako dve minúty.

U hypovolemických, hypotonických alebo oslabených pacientov je potrebné venovať osobitnú pozornosť dávkovaniu a musia byť dostupné možnosti dodávky kyslíka a resuscitácie.

Udržiavanie anestézie

Chirurgické hladiny anestézie sa môžu udržiavať inhaláciou 0,5 až 3 % sevofluránu v O₂ so súčasným použitím oxidu dusného alebo bez neho.

Závislosť MAC (minimálnej alveolárnej koncentrácie) od veku pri sevofluráne		
Vek (roky)	Sevoflurán v kyslíku	Sevoflurán v 65 % oxidu dusného / 35 % kyslíka *
< 3	3,3 až 2,6%	2,0%
3 až <5	2,5%	nemerané
5 až 12	2,4%	nemerané
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

* u detí: 60 % oxid dusný / 40 % kyslík

Prebúdzanie

Časy prebúdzania po použití sevofluránu sú zvyčajne krátke. Pacienti preto môžu vyžadovať skorú pooperačnú analgéziu.

Starší pacienti

Hodnoty MAC so stúpajúcim vekom klesajú. Priemerná koncentrácia sevofluránu na dosiahnutie MAC u 80-ročného pacienta je približne 50 % koncentrácie, potrebnej pre 20-ročného pacienta.

Pediatrická populácia

V tabuľke 1 sú uvedené hodnoty MAC pre pediatrických pacientov podľa veku, pri použití v kyslíku so súbežným použitím oxidu dusného alebo bez oxidu dusného.

Renálna insuficiencia

Keďže sa študoval iba malý počet pacientov s poruchou funkcie obličiek (východisková hladina sérového kreatinínu > 133 µmol/l), bezpečnosť podávania sevofluránu tejto skupine pacientov nebola dostatočne preukázaná. Preto sa má sevoflurán používať u pacientov s poruchou funkcie obličiek s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Inhalačné použitie. Sevoflurán sa musí podávať buď cez tvárovú masku alebo endotracheálnu trubicu. Sevoflurán sa má dodávať pomocou odparovača špecificky kalibrovaného na jeho podávanie, aby sa mohla presne regulovať dodaná koncentrácia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sevoflurán alebo iné halogénované anestetiká (napr. poruchy funkcie pečene v anamnéze, horúčka alebo leukocytóza neznámeho pôvodu po anestézii s niektorým z uvedených anestetík).

Pacienti s anamnézou potvrdenej hepatitídy, spôsobenej halogénovanými inhalačnými anestetikami alebo s anamnézou neobjasnenej stredne ťažkej až ťažkej dysfunkcie pečene sprevádzanej žltackou, horúčkou a eozinofiliou po anestézii sevofluránom.

Pacienti so známou alebo suspektou genetickou predispozíciou na malígnu hypertermiu.

Pacienti, u ktorých je kontraindikovaná celková anestézia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetci pacienti v anestézii navodenej sevofluránom sa majú nepretržite sledovať, pričom sa sleduje elektrokardiogram (EKG), krvný tlak (TK), saturácia kyslíkom a end-tidal oxidu uhličitého (CO₂) (koncentrácia vo vydychovanom vzduchu na konci výdychu).

Sevoflurán môže vyvolať respiračnú depresiu, ktorá môže byť prehĺbená premedikáciou omamnými alebo inými liekmi, spôsobujúcimi respiračnú depresiu. Dýchanie sa má kontrolovať a v prípade potreby sa má zaviesť asistovaná respirácia.

Zvýšená koncentrácia sevofluránu počas udržiavania anestézie, spôsobuje v závislosti od dávky zníženie krvného tlaku. Nadmerné zníženie krvného tlaku môže súvisieť s hĺbkou anestézie a v takom prípade sa môže korigovať znížením vdychovanej koncentrácie sevofluránu.

Výberu dávky u hypovolemických, hypotenzívnych alebo inak hemodynamicky ohrozených pacientov, napr. v dôsledku súbežnej medikácie, sa musí venovať osobitná pozornosť.

Prebúdzanie po použití sevofluránu je zvyčajne rýchle, preto si pacienti môžu vyžadovať skorú pooperačnú analgéziu.

Hoci k nadobudnutiu plného vedomia po anestézii sevofluránom dochádza zvyčajne v priebehu niekoľkých minút, jeho vplyv na intelektuálnu funkciu v ďalších dvoch až troch dňoch po anestézii sa neskúmal. Niekoľko dní po podaní sevofluránu môžu pretrvávať malé zmeny nálad (pozri časť 4.7).

Pacienti s ischemickou chorobou srdca

U pacientov s ischemickou chorobou srdca je dôležité udržanie hemodynamickej stability, aby sa zabránilo ischémii myokardu.

Pacientky podstupujúce pôrodnú anestéziu

Pri pôrodnickej anestézii je potrebná opatrnosť z dôvodu relaxačného účinku sevofluránu na maternicu a zvýšeného vnútromaternicového krvácania (pozri časť 4.6).

Pacienti podstupujúci neurochirurgické procedúry

U pacientov s rizikom zvýšenia vnútrolebečného tlaku (ICP, intracranial pressure) sa má sevoflurán podávať s opatrnosťou a použitím postupov znižujúcich ICP, ako je hyperventilácia.

Záchvaty

V súvislosti s použitím sevofluránu sa zriedkavo hlásili záchvaty.

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov u detí a mladých dospelých, ako aj starších dospelých s predispozíciou rizikových faktorov, ale aj bez ich predispozície. Pred použitím sevofluránu u pacientov, ktorí môžu byť ohrození rizikom záchvatov, je potrebné klinické posúdenie. U detí sa má hĺbka anestézie obmedziť. Monitorovanie funkcií mozgu (elektroencefalografia (EEG)) môže umožniť optimalizáciu dávky sevofluránu a môže pomôcť pri predchádzaní vzniku záchvatových aktivít u pacientov s predispozíciou k záchvatom (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením obličiek

Hoci sú údaje z kontrolovaných klinických štúdií pri nízkych prietokoch obmedzené, zistenia zo štúdií na pacientoch a na zvieratách naznačujú, že existuje riziko poškodenia obličiek, ktoré sa predpokladá v dôsledku Zlúčeniny A (Compound A). Štúdie na zvieratách a na ľuďoch ukazujú, že podávanie sevofluránu dlhšie ako 2 MAC hodiny a pri prietoku čerstvého plynu rýchlosťou < 2 l/min môže súvisieť s proteinúriou a glykozúriou (pozri časť 5.1).

Úroveň expozície Zlúčenine A, pri ktorej sa môže vyskytnúť klinická nefrotoxicita nebola stanovená. Zvážte všetky faktory expozície ľudí Zlúčenine A, najmä dĺžku expozície, rýchlosť prietoku čerstvého plynu a koncentráciu sevofluránu.

Koncentrácia vdýchnutého sevofluránu a rýchlosť prietoku čerstvého plynu sa majú upraviť tak, aby sa minimalizovala expozícia Zlúčenine A. Expozícia sevofluránu nemá presiahnuť 2 MAC hodiny pri prietokoch od 1 do < 2 l/min. Neodporúča sa rýchlosť prietoku čerstvého plynu < 1 l/min.

Pacienti s poškodením obličiek

Sevoflurán sa má podávať s opatnosťou pacientom so zhoršenou funkciou obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) ≤ 60 ml/min); renálne funkcie sa majú po operácii sledovať.

Pacienti s ochorením pečene

Po uvedení lieku na trh boli hlásené veľmi zriedkavé prípady miernej, stredne ťažkej a ťažkej pooperačnej pečenej dysfunkcie alebo hepatitídy, so žltackou alebo bez žltacky.

Pred použitím sevofluránu u pacientov so základným ochorením pečene alebo u pacientov liečených liekmi spôsobujúcimi dysfunkciu pečene je potrebné vykonať klinické posúdenie. U pacientov, ktorí prekonalí poranenie pečene, žltacku, horúčku neznámeho pôvodu alebo eozinofíliu po podaní iných inhalačných anestetík, sa odporúča vyhnúť sa podaniu sevofluránu a ak je to možné, podať intravenóznou alebo lokálnu anestéziu (pozri časť 4.8).

Pacienti s opakovanými expozíciami halogénovaným uhl'ovodíkom, vrátane sevofluránu, v relatívne krátkom časovom intervale, môžu byť vystavení zvýšenému riziku poškodenia pečene.

Pacienti s mitochondriálnym ochorením

Pri podávaní celkovej anestézie, vrátane sevofluránu, pacientom s mitochondriálnymi ochoreniami je potrebná opatnosť.

Situácie, ktoré si vyžadujú pozornosť

Osobitná pozornosť sa musí venovať výberu dávky u hypovolemických, hypotenzných alebo inak hemodynamicky oslabených pacientov, napríklad v dôsledku súbežnej medikácie.

Sevoflurán sa má používať s opatnosťou u pacientov s myasténiou gravis.

Rovnako ako iné halogénované anestetiká, aj sevoflurán môže počas indukcie vyvolať kašeľ.

Ojedinele boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu, ktoré boli veľmi zriedkavo spojené s torsades de pointes (vo výnimočných prípadoch fatálne). Preto sa sevoflurán má u citlivých pacientov používať opatrne.

Malígna hypertermia

U vnímavých osôb môžu silné inhalačné anestetiká vyvolať hypermetabolický stav kostrového svalstva, ktorý vedie k vysokej spotrebe kyslíka a ku klinickému syndrómu známemu ako malígna hypertermia. Pri používaní sevofluránu sa zaznamenali zriedkavé prípady malígnej hypertermie (pozri časť 4.8). Klinický syndróm je signalizovaný hyperkapniou a môže zahŕňať svalovú stuhnutosť, tachykardiu, tachypnoe, cyanózu, arytmiu a/alebo nestabilný krvný tlak. Niektoré z týchto nešpecifických prejavov sa môžu vyskytnúť aj počas ľahkej anestézie, akútnej hypoxie, hyperkapnie a hypovolémie. V súvislosti s použitím sevofluránu bol hlásený smrteľný prípad malígnej hypertermie.

Liečba zahŕňa prerušenie podávania liekov, ktoré ju spúšťajú (napr. sevofluránu), intravenózne podanie dantrolénu sodného a podpornú liečbu. Neskôr môže dôjsť ku zlyhaniu obličiek, a preto sa má, ak je to možné, sledovať a udržiavať diuréza.

Použitie inhalačných anestetík bolo spojené so zriedkavým zvýšením hladiny sérového draslíka, ktoré malo za následok srdcové arytmie a smrť u detských pacientov v období po operácii.

Perioperačná hyperkaliémia

Použitie inhalačných anestetík zriedkavo súviselo so zvýšením hladiny sérového draslíka, čo malo za následok srdcové arytmie a úmrtia pediatrických pacientov v pooperačnom období. Zdá sa, že najviac ohrození sú pacienti s latentným, ale aj so zjavným neuromuskulárnym ochorením, najmä s Duchennovou svalovou dystrofiou. Súbežné použitie sukcinylcholínu súviselo s väčšinou, ale nie so všetkými týmito prípadmi. U týchto pacientov sa tiež významne zvýšili hladiny sérovej kreatinínkinázy a v niektorých prípadoch došlo ku zmenám v moči, zodpovedajúcim myoglobínúrii.

Napriek podobnosti s malígnou hypertermiou sa u žiadneho z týchto pacientov neobjavili prejavy alebo príznaky svalovej stuhnutosti alebo hypermetabolický stav. Odporúča sa včasná a agresívna intervenčná liečba hyperkaliémiou a rezistentných arytmií, ako aj následné pátranie po skrytom neuromuskulárnom ochorení.

Výmena suchých absorbentov CO₂

Hlásili sa zriedkavé prípady extrémneho tepla, dymu a/alebo spontánneho požiaru v anestetickom zariadení, ak sa pri podávaní sevofluránu použili suché absorbenty CO₂, najmä absorbenty obsahujúce hydroxid draselný. Nezvyčajne oneskorený nárast alebo neočakávaný pokles koncentrácie vdychovaného sevofluránu v porovnaní s nastavením odparovača môže byť spojený s nadmerným zahrievaním fľaše s absorbentom CO₂.

Pri vysychaní absorbentu CO₂, napríklad po predĺženom prietoku suchého plynu cez nádobu s absorbentom CO₂, môže dôjsť k exotermickej reakcii, ktorá zosilňuje degradáciu sevofluránu a tvorbu rozkladných produktov. V experimentálnych podmienkach pri použití vyschnutého absorbentu CO₂ a maximálnej koncentrácie sevofluránu (8 %) v predĺženom čase (≥ 2 hodiny) sa pozorovali v respiračnom okruhu rozkladné produkty sevofluránu (metanol, formaldehyd, oxid uhoľnatý a zlúčeniny A, B, C a D). Koncentrácie formaldehydu pozorované v respiračnom okruhu (pri použití absorbentu obsahujúceho hydroxid sodný) boli zhodné s koncentraciami, o ktorých je známe, že spôsobujú mierne respiračné podráždenie. Klinický význam rozkladných produktov, pozorovaných pri týchto extrémnych podmienkach, nie je známy.

Ak má lekár podozrenie, že je absorbent CO₂ vyschnutý, musí zabezpečiť jeho výmenu ešte pred podaním sevofluránu. Sfarbenie indikátora sa pri väčšine absorbentov CO₂ v dôsledku ich vyschnutia nemusí nevyhnutne zmeniť. Preto, aj keď sa sfarbenie zreteľne nezmení, nemusí to znamenať dostatočnú hydratáciu absorbentu. Absorbenty CO₂ sa majú pravidelne vymieňať bez ohľadu na sfarbenie indikátora (pozri časť 6.6).

Pediatrická populácia

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov. Mnohé sa vyskytli u detí a mladých dospelých vo veku od 2 mesiacov, z ktorých väčšina nemala žiadne predispozičné rizikové faktory. Použitie u pacientov, ktorí môžu byť ohrození rizikom záchvatov, sa musí klinicky posúdiť (pozri časť 4.4).

Rýchle prebudenie môže u detí na chvíľu vyvolať stav agitovanosti a narušiť spoluprácu (približne u 25 % detí, ktoré podstúpili anestéziu).

Boli hlásené ojedinelé prípady ventrikulárnej arytmie u pediatrických pacientov s Pompeho chorobou.

U detí, ktorým sa na navodenie anestézie podal sevoflurán, sa pozorovali dystonické pohyby, ktoré vymizli bez liečby. Ich vzťah k sevofluránu je nejasný.

Downov syndróm

U detí s Downovým syndrómom bola počas podania a po indukciu sevofluránom hlásená významne vyššia prevalencia a stupeň bradykardie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sevoflurán je považovaný za bezpečný a účinný, ak sa podáva súbežne s rôznymi liekmi, bežne používanými pri chirurgických výkonoch, ako sú lieky s účinkom na centrálny nervový systém a autonómny nervový systém, relaxanciami kostrových svalov, antibiotiká vrátane aminoglykozidov, hormóny a ich syntetické náhrady, krvné deriváty a kardiovaskulárne lieky vrátane adrenalínu.

Oxid dusný

Hodnoty MAC sevofluránu sa znížia, ak sa podáva v kombinácii s oxidom dusným. Ekvivalent MAC sa zníži približne o 50 % u dospelých a približne o 25 % u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Neuromuskulárne blokátory

Sevoflurán ovplyvňuje intenzitu a trvanie neuromuskulárnej blokády nedepolarizujúcimi myorelaxanciami. Keď sa sevoflurán použije na doplnenie anestézie zmesi alfentanil-N₂O, sevoflurán zvyšuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú pankuróniom, vekuróniom alebo atrakúriom. Úprava dávky týchto myorelaxancií pri podávaní sevofluránu je podobná ako pri izofluráne. Účinok sevofluránu na sukcinylcholín a trvanie depolarizujúcej neuromuskulárnej blokády sa neskúmali.

Zníženie dávky neuromuskulárnych blokátorov počas navodenia anestézie môže viesť ku oneskorenému nástupu podmienok vhodných na endotracheálnu intubáciu alebo nedostatočnej myorelaxácii, pretože potenciácia neuromuskulárnych blokátorov je pozorovaná niekoľko minút po začiatku podávania sevofluránu.

Z nedepolarizujúcich látok sa skúmali interakcie vekurónia, pankurónia a atrakúria. Ak nie sú k dispozícii súvisiace pokyny: v prípade endotracheálnej intubácie sa má dávka nedepolarizujúcich myorelaxancií znížiť. Počas udržiavania anestézie by sa pravdepodobne mala dávka nedepolarizujúcich myorelaxancií znížiť, v porovnaní s dávkou počas anestézie N₂O/opioidom. Podávanie suplementárnych dávok myorelaxancií sa má riadiť odpoveďou na nervovú stimuláciu.

Benzodiazepíny a opioidy

Predpokladá sa, že benzodiazepíny a opioidy znižujú MAC sevofluránu rovnakým spôsobom ako iné inhalačné anestetiká. Podávanie sevofluránu je kompatibilné s benzodiazepínmi a opioidmi, ktoré sa bežne používajú v chirurgickej praxi.

Opioidy, ako sú fentanyl, alfentanil alebo sufentanil, kombinované so sevofluránom, môžu synergicky viesť k poklesu srdcovej frekvencie, krvného tlaku a dychovej frekvencie.

Betablokátory

Sevoflurán môže prostredníctvom blokády kardiovaskulárnych kompenzačných mechanizmov zvyšovať negatívne inotropné, chronotropné a dromotropné účinky betablokátorov.

Epinefrín/adrenalin

Sevoflurán, podobne ako izoflurán, senzibilizuje myokard na arytmogénny účinok exogénne podaného adrenalínu. Prahová dávka adrenalínu vyvolávajúca početné komorové arytmie bola stanovená na 5 mikrogramov na kg.

Induktory CYP2E1

Lieky a zlúčeniny, ktoré zvyšujú aktivitu izoenzýmu CYP2E1 cytochrómu P450, ako sú izoniazid a alkohol, môžu zvyšovať metabolizmus sevofluránu a viesť ku významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií fluoridov. Súbežné používanie sevofluránu a izoniazidu môže zosilniť hepatotoxické účinky izoniazidu.

Nepriamo pôsobiace sympatomimetiká

Pri súčasnom používaní sevofluránu a nepriamych sympatomimetík (amfetamíny, efedrín) existuje riziko akútnej hypertenznej epizódy.

Verapamil

Po súčasnom podaní verapamilu a sevofluránu sa pozorovali poruchy atrioventrikulárneho prevodu.

Ľubovník bodkovaný

Ťažká hypotenzia a oneskorený čas prebudenia z anestézy sa pozorovali pri halogénovej inhalačnej anestézii u pacientov dlhodobo liečených ľubovníkom bodkovaným.

Barbituráty

Podávanie sevofluránu je kompatibilné s barbiturátmi, propofolom a inými bežne používanými intravenóznymi anestetikami. Po podaní intravenózneho anestetika môže byť potrebná nižšia koncentrácia sevofluránu.

Inhibítory MAO

Pri neselektívnych inhibítoroch MAO existuje riziko intraoperačného kolapsu počas operácie. Liečbu sa odporúča ukončiť dva týždne pred chirurgickým zákrokom.

Izoniazid

Boli pozorované interakcie (riziko zosilnenia hepatotoxických účinkov izoniazidových metabolitov) pri súčasnom použití izoniazidu a halogénovaných inhalačných anestetík a nemožno ich vylúčiť so sevofluránom.

Vo väčšine prípadov nie je dôvod prerušiť liečbu inými životne dôležitými liekmi pred celkovou anestéziou. Postačuje, ak je o nich anesteziológ informovaný.

Antagonisty vápnika

Sevoflurán môže viesť k výraznej hypotenzii u pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov, najmä derivátmi dihydropyridínu.

Pre riziko aditívneho negatívneho inotropného účinku sa majú antagonisty vápnika používať spolu s inhalačnými anestetikami iba opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie s potkanmi a králikmi v dávkach do 1 MAC nepreukázali poškodenie plodu v dôsledku používania sevofluránu. Nie sú k dispozícii adekvátne a dobre kontrolované štúdie na gravidných ženách, preto sa má sevoflurán používať v gravidite iba vtedy, ak je to nevyhnutné.

Pôrod

V klinickom skúšaní bola bezpečnosť sevofluránu preukázaná u matiek a dojčiat, ak sa použil pri anestézii počas pôrodu cisárskym rezom. Bezpečnosť sevofluránu na tlmenie pôrodnej bolesti a počas vaginálneho pôrodu sa neskúmala.

V pôrodnickej anestézii je potrebná opatrnosť, pretože sevoflurán pôsobí relaxačne na svalovinu maternice, čo prináša riziko zvýšeného maternicového krvácania.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sevoflurán vylučuje do ľudského mlieka. Preto je pri podávaní sevofluránu dojčiacim matkám potrebná opatrnosť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Po opakovanom podaní anestetických dávok u potkanov existujú náznaky zníženej plodnosti a implantačnej rýchlosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov je potrebné upozorniť, že vykonávanie činností, ktoré vyžadujú duševnú pozornosť, ako je vedenie vozidla a obsluha nebezpečných strojov, môže byť po celkovej anestézii určitý čas narušené (pozri časť 4.4). Po anestézii sevofluránom pacienti nemajú viesť vozidlá po dobu stanovenú anesteziológom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Sevoflurán môže v závislosti od dávky spôsobovať srdcovú, respiračnú depresiu. Väčšina nežiaducich reakcií je mierna až stredne závažná a prechodná. V pooperačnom období sa zaznamenali nauzea, vracanie a delírium – časté príznaky po operácii a celkovej anestézii – ktoré môžu byť spôsobené

inhalačným anestetikom, inými látkami podanými počas chirurgického zákroku alebo po chirurgickom zákroku, alebo môže ísť o reakciu pacienta na chirurgický zákrok.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli:

- u dospelých pacientov: hypotenzia, nauzea a vracanie;
- u starších pacientov: bradykardia, hypotenzia a nauzea; a
- u pediatrických pacientov: nepokoj, kašeľ, vracanie a nauzea.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií:

Všetky nežiaduce reakcie z klinických štúdií a hlásení po uvedení lieku na trh, ktoré mali aspoň minimálnu, pravdepodobnú súvislosť so sevofluránom, sú podľa triedy orgánových systémov MedDRA, preferovaných termínov a frekvencie uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Použité skupiny frekvencií sú nasledovné:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Nežiaduce reakcie u populácie po uvedení lieku na trh sú hlásené dobrovoľne a s neznámou mierou expozície. Preto nie je možné odhadnúť skutočný výskyt nežiaducich udalostí a frekvencia je “neznáma” (frekvencia sa nedá stanoviť z dostupných údajov). Typ, závažnosť a frekvencia nežiaducich reakcií u pacientov v klinických štúdiách so sevofluránom boli porovnateľné s nežiaducimi reakciami u pacientov s referenčným liekom.

Údaje o nežiaducich reakciách získané z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh

Súhrn najčastejšie sa vyskytujúcich nežiaducich reakcií so sevofluránom, hlásených z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Anafylaktická reakcia ¹ Anafylaktoidná reakcia Hypersenzitivita ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	<u>Hyperkaliémia</u>
Psychické poruchy	Veľmi časté Menej časté	Nepokoj Zmätenosť
Poruchy nervového systému	Časté Neznáme	Ospalosť, závrat, bolesť hlavy Kŕče ²⁻³ , dystónia, zvýšenie vnútrolebečného tlaku
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté Časté Menej časté Neznáme	Bradykardia Tachykardia Úplná atrioventrikulárna blokáda, srdcové arytmie (vrátane ventrikulárnych arytmií), atriálna fibrilácia, extrasystoly (ventrikulárne, supraventrikulárne, spojené s bigemíniou) Zastavenie srdca ⁴ , ventrikulárna fibrilácia, torsades de pointes, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT elektrokardiogram
Poruchy ciev	Veľmi časté Časté	Hypotenzia Hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	Veľmi časté Časté Menej časté Neznáme	Kašeľ Porucha dýchania, respiračná depresia, laryngospazmus, obštrukcia dýchacích ciest Apnoe, astma, hypoxia Bronchospazmus, dyspnoe ¹ , sipot ¹ , zadržiavanie dychu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Neznáme	Nauzea, vracanie Nadmerné vylučovanie slín Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	Neznáme	Hepatitída ¹⁻² , zlyhanie pečene ¹⁻² , nekróza pečene ¹⁻² , žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Kontaktná dermatitída ¹ , pruritus, vyrážky ¹ , opuch tváre ¹ , urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Svalová stuhnutosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Tubulointersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Neznáme	Triaška, pyrexia Neprijemný pocit na hrudníku ¹ , malígna hypertermia ¹⁻² , edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Menej časté	Abnormálna hladina glukózy v krvi, abnormálne výsledky funkčných pečeneňových testov ⁵ , abnormálny počet bielych krviniek, zvýšený fluorid v krvi ¹ Zvýšený sérový kreatinín
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Hypotermia

¹ Pozri časť 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Pozri časť 4.4.

³ Pozri časť 4.8 – Pediatrická populácia

⁴ Po uvedení lieku na trh sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady zastavenia srdca po začatí používania sevofluránu.

⁵ Pri použití sevofluránu a referenčných látok boli hlásené ojedinelé prechodné zmeny vo výsledkoch funkčných testov pečene.

Iné nepriaznivé účinky

Po anestézii sevofluránom môžu byť veľmi zriedkavé prípady krčovitých pohybov. Takéto udalosti mali krátke trvanie a počas zotavovania z anestézie alebo po operácii neboli zaznamenané žiadne príznaky choroby.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas sevofluránovej anestézie a po nej môže dôjsť ku prechodnému zvýšeniu koncentrácie anorganického fluoridu v sére. Koncentrácie anorganického fluoridu zvyčajne dosiahnu maximum do dvoch hodín od ukončenia sevofluránovej anestézie a do 48 hodín sa vrátia na úroveň pred chirurgickým zákrokom. V klinických štúdiách neboli zvýšené koncentrácie fluoridov spojené s poškodením funkcie obličiek.

K dispozícii sú zriedkavé hlásenia pooperačnej hepatitídy. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh vyskytli aj zriedkavé hlásenia zlyhanie pečene a nekrózy pečene v súvislosti s použitím silných, prchavých anestetík, vrátane sevofluránu. Skutočný výskyt a vzťah týchto prípadov so sevofluránom však nemožno s určitou preukázať (pozri časť 4.4).

Boli hlásené zriedkavé prípady reakcií precitlivenosti, vrátane kontaktnej dermatitídy, vyrážky, dyspnoe, sipotu, diskomfortu na hrudníku, opuchu tváre, edému viečok, erytému, urtikárie, pruritu,

bronchospazmu, anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií, hlavne v súvislosti s dlhodobou, pracovnou expozíciou inhalačným anestetikám, vrátane sevofluránu.

U predisponovaných osôb môžu silné inhalačné anestetiká vyvolať hypermetabolický stav kostrového svalstva, ktorý má za následok vysokú spotrebu kyslíka a klinický syndróm známy ako malígna hypertermia (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov. Mnohé z nich sa vyskytli u detí od veku od 2 mesiacov a mladých dospelých, z ktorých väčšina nemala žiadne predispozičné rizikové faktory. Niektoré prípady neuvádzali súbežné použitie iných liekov a najmenej jeden prípad bol potvrdený elektroencefalografiou (EEG). Aj keď vo väčšine prípadov išlo o jednotlivé záchvaty, ktoré odzneli spontánne alebo po podaní liečby, boli hlásené aj prípady viacpočetných záchvatov.

Záchvaty sa objavili počas navodenia anestézie alebo krátko po navodení anestézie sevofluránom, počas prebúdzania a počas pooperačného zotavovania, až do nasledujúceho dňa po anestézii. Použitie u pacientov ktorí môžu byť ohrození rizikom záchvatov, sa musí klinicky posúdiť (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Medzi príznaky predávkovania patrí respiračná depresia a cirkulačná insuficiencia.

V prípade predávkovania sa majú vykonať nasledovné opatrenia: Podávanie sevofluránu sa musí prerušiť a je potrebné zabezpečiť podporné opatrenia: má sa zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest pacienta a má sa zaviesť umelá alebo riadená ventilácia čistým kyslíkom, spolu s opatreniami na udržanie stabilnej kardiovaskulárnej funkcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: celkové anestetiká, halogénované uhl'ovodíky, ATC kód: N01AB08

Sevoflurán je halogenované metyl-izopropyl-éterové inhalačné anestetikum, ktoré vyvoláva rýchle navodenie a prebudenie z celkovej anestézie. MAC (minimálna alveolárna koncentrácia) je vekovo špecifická (pozri časť 4.2).

Sevoflurán vyvoláva stratu vedomia, reverzibilné potlačenie bolesti a motorickej aktivity, zmiernenie autonómnych reflexov, respiračnú a kardiovaskulárnu depresiu. Tieto účinky závisia od podanej dávky.

Sevoflurán má nízky rozdeľovací koeficient krv/plyn (0,65), čo vedie k rýchlemu prebudeniu z anestézie.

Kardiovaskulárne účinky

Sevoflurán môže spôsobiť s koncentráciou súvisiaci pokles krvného tlaku. Sevoflurán vyvoláva senzibilizáciu myokardu na arytmogénny účinok exogénne podaného adrenalínu. Táto senzibilizácia je podobná tej, ktorú vyvoláva izoflurán.

Účinky na nervový systém

U pacientov s normálnym vnútrolebečným tlakom (ICP) mal sevoflurán minimálny účinok na ICP a zachovanú citlivosť na CO₂.

Bezpečnosť sevofluránu u pacientov so zvýšeným ICP sa neskúmala. U pacientov s rizikom zvýšeného ICP sa má sevoflurán používať opatrne a súčasne sa musia použiť postupy, ktoré znižujú vnútroľbečný tlak, ako je napr. hyperventilácia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nízka rozpustnosť sevofluránu v krvi by mala viesť k alveolárnym koncentráciám, ktoré sa po navodení anestézie rýchlo zvýšia a po ukončení inhalácie rýchlo znížia.

U ľudí sa < 5 % absorbovaného sevofluránu metabolizuje. Rýchla pľúcna eliminácia sevofluránu minimalizuje množstvo anestetika, ktoré sa metabolizuje. Sevoflurán sa defluoruje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 2E1, čo vedie k tvorbe hexafluórizopropanolu (HFIP) s uvoľňovaním anorganického fluoridu a oxidu uhličitého (alebo jedného fragmentu uhlíka). HFIP sa potom rýchlo konjuguje s kyselinou glukurónovou a vylučuje sa močom.

Metabolizmus sevofluránu sa môže zvýšiť známymi induktormi CYP2E1 (napr. izoniazid a alkohol), ale to nie je indukateľné barbiturátmi. Počas sevofluránovej anestézie a po nej sa môže vyskytnúť prechodné zvýšenie hladiny anorganického fluoridu v sére. Všeobecne platí, že maximálna koncentrácia anorganického fluoridu sa dosiahne do 2 hodín od ukončenia anestézie sevofluránom a do 48 hodín sa vráti na úroveň pred chirurgickým zákrokom.

Rýchla a rozsiahla pľúcna eliminácia sevofluránu minimalizuje množstvo dostupné pre metabolizmus. Metabolizmus sevofluránu nie je indukateľný barbiturátmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna a subchronická toxicita

Predklinické údaje o akútnej a subchronickej toxicite sevofluránu ukazujú, že vyvoláva depresiu respiračného a kardiovaskulárneho systému závislú od dávky bez toho, aby to malo za následok toxicitu pre špecifický orgán. Mierne a reverzibilné zvýšenie pečenejých enzýmov bolo detegované po opakovanom podaní u opíc. V špecifických štúdiách sa hodnotili náznaky nefrotoxicity produktov degradácie sevofluránu (pozri nižšie).

Reprodukčná a vývojová toxicita

Pri dávkach toxických pre matku sa u potomkov potkanov pozorovala znížená telesná hmotnosť, oneskorená osifikácia a zvýšený výskyt malých skeletálnych anomálií. Teratogénne účinky sa nevyskytli. Po opakovanom podaní anestetických dávok u potkanov existujú náznaky zníženej frekvencie oplodnenia a implantácie.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) pri dávkach, ktoré viedli k ľahkej až strednej silnej anestézii, ukazujú, že použitie anestetík počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy vedie k úbytku buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhodobými kognitívnymi nedostatkami. Klinický význam týchto predklinických zistení nie je známy.

Mutagenita / karcinogenita

Rozsiahle štúdie mutagenity *in vitro* a *in vivo* so sevofluránom priniesli negatívne výsledky. Štúdie karcinogenity nie sú k dispozícii.

Zlúčenina A

U potkanov kmeňa Wistar LD₅₀ zlúčenina A, rozkladná látka sevofluránu, tvoriaca sa v absorbentoch CO₂, predstavovala 1050 až 1090 mg/kg po 1-hodinovej expozícii a 400 až 420 mg/kg po 3-hodinovej expozícii. V osemtyždňovej chronickej štúdií (24 expozícií po 3 h) sa okrem zníženia hmotnosti samíc potkanov nevyskytol žiadny toxikologický nález.

V ďalšej štúdií s potkanmi Wistar boli náznaky nefrotoxicity po expozícii 6 až 12 hodín pri 25 až 50 mg/kg.

U potkanov kmeňa Sprague-Dawley bola prahová hodnota pre reverzibilné zmeny v obličkových parametroch (napr. zvýšená močovina v krvi, kreatinín, glukóza) 114 mg/kg zlúčeniny A. Všetky histologicko-morfologické zmeny boli reverzibilné.

Pretože absorpcia inhalovaných zlúčenín je podstatne vyššia u malých hlodavcov ako u ľudí, zvyčajne sa očakávajú vyššie hladiny liečiva alebo zlúčeniny A (pentafluórizopropenylfluórmetyléter, PIFE). Aktivita beta-lyázy, kľúčového enzýmu, ktorý sa podieľa na nefrotoxícite halogénalkénov, je 10-krát vyššia u malých hlodavcov ako u ľudí.

Koncentrácie zlúčeniny A obvykle stúpajú so zvyšujúcou sa teplotou absorbentu a koncentráciou sevofluránu, ako aj so znižujúcim sa prívodom čerstvého plynu. Najvyššia koncentrácia zlúčeniny A zistená v klinických štúdiách (s použitím nátronového vápna ako absorbentu CO₂ v okruhu) bola 15 mg/kg u detí a 32 mg/kg u dospelých. V systémoch používajúcich hydroxid bárnatý ako absorbent CO₂ sa zistili koncentrácie až do 61 mg/kg. Prahová hodnota toxicity u ľudí nie je známa. Aj keď skúsenosti s anestéziou s nízkym prietokom sú stále obmedzené, doteraz neexistuje náznak narušenia funkcie obličiek vyvolaný zlúčeninou A.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

V klinických podmienkach môže sevoflurán prostredníctvom priameho kontaktu s absorbentmi CO₂ (nátronové vápno a hydroxid bárnatý) degradovať za vzniku nízkych hladín zlúčeniny A (pentafluórizopropenylfluórometyléter (PIFE)) a stopových množstiev zlúčeniny B (pentafluórometoxyzopropylfluórometyléter (PMFE)).

Tvorba rozkladných produktov v anestetickom okruhu je dôsledkom odobratia kyslého protónu v prítomnosti silnej bázy (hydroxid draselný (KOH) alebo hydroxid sodný (NaOH)) za vzniku alkénu (zlúčenina A) zo sevofluránu.

Vyššie hladiny zlúčeniny A sa objavujú skôr pri používaní hydroxidu bárnateho ako pri nátronovom vápne.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z jantárového skla typu III s objemom 250 ml (s vonkajším PVC náterom alebo bez vonkajšieho náteru). Fľaše sú vybavené žltým LDPE krúžkom a sú uzatvorené dvojzložkovým skrutkovacím uzáverom (vonkajšie fenolové viečko s LDPE vložkou).

Fľaše z jantárového skla typu III s objemom 250 ml (s vonkajším PVC náterom alebo bez vonkajšieho náteru) a viaczložkovým skrutkovacím uzáverom (HDPE, krúžky/tesnenia z etylén-propylén-diénového kaučuku (EPDM) a pružina z nehrdzavejúcej ocele) pripevnený ku fľaši hliníkovým, zaťahovacím krúžkom.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/05771-ZME

Veľkosti balenia: 1 fľaša a 6 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor)
2252 TR Voorschoten
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

05/0003/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. február 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021