

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sevoflurane Baxter
100% kvapalina na paru na inhaláciu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sevoflurán 100 %

Pomocná látka so známym účinkom: žiadna

Liek pozostáva len zo samotného liečiva, pozri časť 6.1.

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 u detí.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Premedikácia sa má vybrať podľa individuálnych potrieb pacienta a podľa rozhodnutia anesteziológa.

Chirurgická anestézia

Koncentrácia sevofluránu, ktorá sa podáva počas anestézie pomocou odparovača, musí byť známa. Dosiahne sa použitím odparovača špecificky kalibrovaného na podávanie Sevofluránu.

Navodenie anestézie

Dávka sa má individualizovať a titrovať na požadovaný účinok podľa veku pacienta a klinického stavu.

Pred inhalačným podaním sevofluránu sa môže podať krátkodobo účinkujúci barbiturát alebo iná indukčná intravenózna látka.

Navodenie anestézie pomocou samotného sevofluránu je možné dosiahnuť inhaláciou 0,5 - 1,0 % sevofluránu v kyslíku (O₂) alebo v zmesi kyslíka a oxidu dusného (N₂O), a postupným zvyšovaním sevofluránu o 0,5 - 1,0 % na maximálnu koncentráciu 8 % u dospelých a detí, pokiaľ sa nedosiahne požadovaná hĺbka anestézie.

Vdychované koncentrácie sevofluránu do 5 % zvyčajne navodzujú chirurgické štádium anestézie u dospelých za menej ako dve minúty. Vdychované koncentrácie sevofluránu do 7 % zvyčajne navodzujú chirurgické štádium anestézie u detí za menej ako dve minúty.

Udržiavanie anestézie

Chirurgické štádium anestézie sa môže udržiavať inhaláciou 0,5 – 3 % sevofluránu v O₂ bez použitia, alebo za súčasného použitia N₂O.

Tabuľka 1		
Hodnoty MAC pre dospelých a detských pacientov podľa veku		
Vek pacienta (roky)	Percento sevofluránu v kyslíku	Percento sevofluránu v zmesi 65 % N₂O/35 % O₂
0 - 1 mesiac *	3,3 %	
1 - < 6 mesiacov	3,0 %	
6 mesiacov - < 3 roky	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 %

* Úplne donosení novorodenci. MAC pre nedonosených novorodencov sa nestanovila.
@ V skupine pediatrických pacientov medzi 1 -< 3 rokmi bola použitá zmes 60 % N₂O/40 % O₂.

Ukončenie anestézie

Prebúdzanie z anestézie po použití sevofluránu je zvyčajne krátke. Pacienti preto môžu vyžadovať skorú pooperačnú analgéziu.

Starší pacienti

Hodnoty MAC (minimálna alveolárna koncentrácia) pre sevoflurán sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom. Priemerná koncentrácia sevofluránu potrebná na dosiahnutie MAC u 80-ročných pacientov je približne 50 % koncentrácie potrebnej u 20-ročných pacientov.

Pediatrická populácia

Hodnoty MAC pre detských pacientov pri použití kyslíka s alebo bez súčasného použitia v kombinácii s oxidom dusným, sú uvedené v tabuľke 1 podľa veku.

4.3 Kontraindikácie

Sevoflurán sa nesmie používať u pacientov so známou alebo suspektnou precitlivosťou na sevoflurán alebo iné halogénované anestetiká. (napr.: poruchy funkcie pečene, horúčka alebo leukocytóza neznámeho pôvodu po anestézii s niektorým z uvedených anestetík.)

Sevoflurán sa nesmie používať u pacientov s anamnézou potvrdenej hepatitídy spôsobenej halogénovanými inhalačnými anestetikami alebo s anamnézou neobjasnenej stredne ťažkej až ťažkej hepatálnej dysfunkcie sprevádzanej žltáčkou, horúčkou a eozinofiliou po anestézii sevofluránom.

Sevoflurán sa nesmie používať u pacientov so známou alebo suspektnou genetickou predispozíciou na malígnu hypertermiu.

Sevoflurán je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých je kontraindikovaná celková anestézia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sevoflurán majú podávať iba osoby vyškolené na podávanie celkovej anestézie. Vždy musia byť okamžite k dispozícii pomôcky na zaistenie priechodnosti dýchacích ciest, prístroje na umelú ventiláciu, oxygenáciu a resuscitáciu obehu. Všetci pacienti v anestézii navodenej sevofluránom sa majú nepretržite monitorovať, pričom sa sleduje elektrokardiogram (EKG), tlak krvi (TK), saturácia kyslíka a end-tidal (koncentrácie lieku Sevoflurane vo vydychovanom vzduchu na konci výdychu) koncentrácia oxidu uhličitého (CO₂).

Koncentrácia sevofluránu podávaného z odparovača musí byť presne známa.

Keďže fyzikálne vlastnosti prchavých anestetík sa líšia, sevoflurán sa musí podávať iba odparovačom špecificky kalibrovaným na jeho podávanie. Podávanie celkovej anestézie musí byť individuálne upravené na základe reakcie pacienta.

Pri prehľbovaní anestézie dochádza k zvýrazneniu hypotenzie a útlmu dýchania.

Zvyšovanie koncentrácie sevofluránu počas udržiavania anestézie spôsobuje pokles krvného tlaku, ktorý je závislý na dávke. Nadmerný pokles tlaku krvi môže súvisieť s hĺbkou anestézie a v takomto prípade sa môže korigovať znížením koncentrácie vdychovaného sevofluránu. Vzhľadom k nerozpustnosti sevofluránu v krvi, hemodynamické zmeny môžu prebehnúť rýchlejšie, než s niektorými inými prchavými anestetikami. Pred prepustením pacienta z anesteziologickej jednotky je potrebné dôkladne posúdiť stav zotavenia z celkovej anestézie.

Prebúdzanie po anestézii sevofluránom je zvyčajne rýchle; z tohto dôvodu môžu pacienti vyžadovať skorú pooperačnú analgéziu.

Aj keď k nadobudnutia vedomia po podaní sevofluránu dôjde všeobecne v priebehu niekoľkých minút, jeho vplyv na intelektuálnu činnosť v priebehu dvoch až troch dní po anestézii sa ešte neštudoval. Ako pri iných anestetikách, niekoľko dní po anestézii môžu pretrvávajúť malé zmeny nálady (pozri časť 4.7).

Pacienti s ischemickým ochorením srdca

Tak ako pri všetkých anestetikách, u pacientov s ochorením koronárnych tepien je dôležité zachovanie hemodynamickej stability, aby sa zabránilo ischémii myokardu.

Pacienti podstupujúci pôrodnícku anestéziu

Pri pôrodnickej anestézii je potrebná opatrnosť z dôvodu relaxačného účinku sevofluránu na uterus a zvýšenia intrauterinného krvácania (pozri časť 4.6).

Pacienti podstupujúci neurochirurgické procedúry

U pacientov s rizikom zvýšenia intrakraniálneho tlaku (ICP) sa má sevoflurán podávať opatrne a s použitím postupov znižujúcich ICP, ako je hyperventilácia.

Záchvaty

V súvislosti s použitím sevofluránu boli zriedkavo hlásené záchvaty.

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov u detí, mladých dospelých aj starších dospelých s predisponujúcimi rizikovými faktormi ale aj bez predisponujúcich rizikových faktorov. Použitie sevofluránu u pacientov, ktorí môžu byť ohrození rizikom záchvatov, sa musí klinicky posúdiť. U detí je nutné obmedzenie hĺbky anestézie. Monitorovanie funkcií mozgu (elektroencefalografia (EEG)) môže umožniť optimalizáciu dávky sevofluránu a môže pomôcť predchádzať vzniku záchvatových aktivít pri pacientoch s predispozíciou k záchvatom (pozri časť 4.4 – Pediatrická populácia).

Poškodenie obličiek

Hoci údaje z kontrolovaných klinických štúdií pri nízkych prietokoch sú obmedzené, zistenia zozbierané od pacientov a zo štúdií na zvieratách naznačujú, že je potenciál pre poškodenie obličiek, ktoré sa predpokladá v dôsledku Zlúčeniny A (Compound A). Štúdie na zvieratách a ľuďoch ukazujú, že podávanie sevofluránu viac ako 2 MAC hodiny a pri prietoku čerstvého plynu rýchlosťou < 2 l/min môže byť spojené s proteinúriou a glykozúriou. Pozri časť 5.1.

Nebola stanovená hladina Zlúčeniny A, pri ktorej sa môže vyskytnúť klinická nefrotoxicita. Zvážte všetky faktory vystavenia ľuďi Zlúčenine A, najmä dobu vystavenia, rýchlosť prietoku čerstvého plynu a koncentráciu sevofluránu. Koncentrácia vdýchnutého sevofluránu a rýchlosť prietoku čerstvého plynu by mali byť upravené tak, aby sa minimalizovalo vystavenie Zlúčenine A. Vystavenie sevofluránu nemá presiahnuť 2 MAC hodiny pri prietokoch od 1 do < 2 l/min. Neodporúča sa rýchlosť prietoku čerstvého plynu < 1 l/min.

Zhoršená funkcia obličiek

Sevoflurán sa má podávať s opatrnosťou pacientom so zhoršenou renálnou funkciou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie ≤ 60 ml/min); renálne funkcie sa majú po operácii monitorovať.

Pacienti s ochorením pečene

Z postmarketingových skúseností boli hlásené veľmi zriedkavé prípady miernej, stredne ťažkej a ťažkej pooperačnej hepatálnej dysfunkcie alebo hepatitídy (so žltackou alebo bez nej). Musia sa klinicky posúdiť prípady, keď sa sevoflurán používa u pacientov so základným postihnutím pečene alebo u tých, ktorí sa liečia liekmi spôsobujúcimi hepatálnu dysfunkciu. Ak je možné podať intravenóznou alebo lokálnu anestéziu, odporúča sa vyvarovať sa anestézii sevofluránom u pacientov, ktorí prekonalí poškodenie pečene, žltacku, neobjasnenú horúčku alebo eozinofiliu po podaní iných inhalačných anestetík (pozri časť 4.8).

Pacienti s mitochondriálnym ochorením

Postupujte opatrne pri podávaní celkovej anestézie, vrátane sevofluránu, pacientom s mitochondriálnymi ochoreniami.

Okolnosti pacienta, ktoré si vyžadujú pozornosť

Zvláštna pozornosť sa má venovať výberu dávky u hypovolemických, hypotenzných alebo oslabených pacientov, ako aj pacientom s inak narušenou hemodynamikou, napríklad v dôsledku súbežnej medikácie.

Pacienti, ktorí boli v relatívne krátkom časovom intervale opakovane vystavení halogénovaným uhl'ovodíkom, vrátane sevofluránu, môžu mať zvýšené riziko poškodenia pečene.

Vyskytli sa zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu, ktoré boli veľmi zriedkavo spojené s *torsade de pointes* (vo výnimočných prípadoch fatálne). Sevoflurán sa má podávať s opatrnosťou predisponovaným pacientom.

Maligna hypertemia:

U predisponovaných jedincov môžu silné inhalačné anestetiká vyvolať hypermetabolický stav kostrového svalstva, ktorý vedie k vysokej spotrebe kyslíka a ku klinickému syndrómu známemu ako maligna hypertermia (MH). Pri používaní sevofluránu sa zaznamenali zriedkavé prípady malignej hypertermie (pozri časť 4.8). Klinický syndróm je signalizovaný hyperkapniou a môže zahŕňať svalovú stuhnutosť, tachykardiu, tachypnoe, cyanózu, arytmiu a/alebo nestabilný tlak krvi. Niektoré z týchto nešpecifických prejavov sa môžu vyskytnúť tiež počas ľahkej anestézie, akútnej hypoxie, hyperkapnie a hypovolémie. Bol hlásený smrteľný prípad malignej hypertermie pri použití

sevofluránu. Liečba malígnej hypertermie zahŕňa prerušenie podávania látok, ktoré ju spúšťajú (napr. sevoflurán), intravenózne podanie dantrolenu sodného a aplikáciu podpornej liečby. Neskôr môže dôjsť k zlyhaniu obličiek a preto je potrebné, ak je to možné, sledovať a udržiavať diurézu. Použitie inhalačných anestetík bolo zriedkavo spojené so zvýšením hladiny sérového draslíka, čo viedlo k srdcovým arytmiám a smrti u pediatrických pacientov v pooperačnom období.

Zdá sa, že pacienti s latentým ako aj so zjavným neuromuskulárnym ochorením, najmä s Duchennovou muskulárnou dystrofiou, sú najviac ohrození. S väčšinou týchto prípadov, ale nie so všetkými, sa spájalo súčasné podávanie sukcinylcholínu. U týchto pacientov sa tiež významne zvýšili hladiny sérovej kreatínínkinázy a v niektorých prípadoch sa zmenilo zloženie moču s myoglobínúriou. 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 hyperkaliémie a rezistentných arytmií, ako aj následné pátranie po skrytom neuromuskulárnom ochorení.

Výmena vysušeného absorbenta CO₂

Keď sa vysuší absorbent CO₂, napr. po dlhšej dobe prúdenia suchého plynu cez nádobu s absorbentom CO₂, zosilní sa exotermická reakcia medzi sevofluránom a absorbentom CO₂. Zaznamenali sa zriedkavé prípady vzniku extrémneho tepla, dymu alebo spontánneho vznietenia v anestetickom odparovači počas používania sevofluránu spolu s vysušeným absorpčným vápnom, najmä vápnom ktoré obsahovalo hydroxid draselný. Nečakané oneskorenie nárastu vdychovej koncentrácie sevofluránu alebo nečakaný pokles vdychovej koncentrácie sevofluránu v porovnaní s nastavením odparovača môže signalizovať prehriatie nádoby s absorbentom CO₂.

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

Ak má ošetrojúci lekár podozrenie, že je absorbent CO₂ vysušený, musí sa vápno vymeniť skôr, ako sa začne podávať sevoflurán. Farebný indikátor väčšiny absorbentov CO₂ sa nemusí pri vysušení nevyhnutne zmeniť. Z tohto dôvodu sa nemá absencia výraznej zmeny farby považovať za bezpečný znak dostatočnej hydratácie vápna. Absorbent CO₂ sa musí vymieňať pravidelne, bez ohľadu na farebný indikátor (pozri časť 6.6).

Pediatricka populácia

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov. Veľa záchvatov sa vyskytlo u detí a mladých dospelých od veku 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 – Záchvaty).

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 môžu objaviť dystonické pohyby, ktoré vymiznú bez liečby. Ich vzťah k sevofluránu je neistý.

Downov syndróm

Bol hlásený významne vyšší výskyt a stupeň bradykardie pri podaní sevofluránu u detských pacientov s Downovým syndrómom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sevoflurán je bezpečný a účinný, keď sa podáva súbežne s rôznymi liekmi bežne používanými pri operačných výkonoch, ako sú lieky s účinkom na centrálny nervový systém a na autonómny nervový systém, relaxanciami kostrových svalov, antiinfekčné lieky vrátane aminoglykozidov, hormónov a ich syntetických substituentov, krvných derivátov a kardiovaskulárnych liekov vrátane adrenalínu.

Oxid dusný

Podobne ako pri iných halogénovaných prchavých anestetikách, pridaním oxidu dusného sa hodnoty MAC sevofluránu znižia. Hodnota MAC sa zníži približne o 50 % u dospelých a o 25 % u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania).

Neuromuskulárne blokátory

Tak ako iné inhalačné anestetiká, aj sevoflurán ovplyvňuje intenzitu a trvanie neuromuskulárnej blokády nedepolarizujúcimi myorelaxanciami. Keď sa použije na doplnenie anestézie zmesi alfentanil-N₂O, sevoflurán zvyšuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú pankuróniom, vekuróniom a atrakúriom. Pri podávaní týchto myorelaxancií so sevofluránom je úprava ich dávkovania podobná ako pri podávaní s izofluránom. Účinok sevofluránu na sukcinylcholíni a trvanie depolarizujúcej neuromuskulárnej blokády sa neštudovali.

Redukcia dávky neuromuskulárnych blokátorov počas úvodu do anestézie môže mať za následok oneskorený nástup podmienok vhodných na endotracheálnu intubáciu alebo neadekvátnu myorelaxáciu, pretože potenciácia neuromuskulárnych blokátorov je pozorovaná niekoľko minút po začiatku podávania sevofluránu.

Z nedepolarizujúcich látok sa študovali interakcie pankurónia, vekurónia a atrakúria. Ak nie sú k dispozícii špeciálne návody, potom: (1) pri endotracheálnej intubácii neznižujte dávku nedepolarizujúcich myorelaxancií; a (2) počas vedenia anestézie by sa pravdepodobne mala dávka nedepolarizujúcich myorelaxancií znížiť podobne ako pri anestézii N₂O/opioidom. Podávanie suplementárnych dávok myorelaxancií sa má riadiť odpoveďou na nervovú stimuláciu.

Benzodiazepíny a opioidy

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

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

Beta blokátory

Sevoflurán môže prostredníctvom blokády kardiovaskulárnych kompenzačných mechanizmov zvýšiť negatívne inotropné, chronotropné a dromotropné účinky beta blokátorov.

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 k značným zvýšeniam koncentrácií fluoridu v plazme. Súbežné používanie sevofluránu a izoniazidu môže zvyšovať hepatotoxický účinok 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 zaznamenali poruchy atrioventrikulárneho prevodu.

Ľubovník bodkovaný

Ťažká hypotenzia a oneskorený čas prebudenia z anestézy boli pozorované pri halogénovej inhalačnej anestézii pri pacientoch dlhodobo liečených ľubovníkom bodkovaným.

Barbituráty

Podávanie sevofluránu je kompatibilné s barbiturátmi, propofolom a inými bežne používanými intravenóznymi anestetikami. Pri použití v následnosti s intravenóznymi anestetikami môže byť potrebná nižšia koncentrácia sevofluránu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne, alebo iba obmedzené údaje o používaní sevofluránu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali nepriaznivé účinky na plodnosť (pozri časť 5.3), preto sa má sevoflurán používať v gravidite a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu iba vtedy, ak je to nevyhnutné.

Pôrod

V klinickom skúšaní bola bezpečnosť sevofluránu demonštrovaná u matiek a dojčiat, ak sa použil pri anestézii počas pôrodu cisárskym rezom. Bezpečnosť sevofluránu počas pôrodných bolestí a počas vaginálneho pôrodu nebola demonštrovaná.

V pôrodnickej anestézii je potrebná opatrnosť vzhľadom k relaxačnému účinku sevofluránu na maternicu a zvýšené maternicové krvácanie.

Laktácia

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na plodnosť u ľudí.

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 nepriaznivo ovplyvnené (pozri časť 4.4).

Po anestézii sevofluránom pacienti nemajú viesť vozidlá po dobu stanovenú anesteziológom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Podobne ako všetky silné inhalačné anestetiká, sevoflurán môže v závislosti od dávky spôsobovať kardiálnu a respiračnú depresiu. Väčšina nežiaducich reakcií je mierna až stredne závažná a prechodná. V pooperačnom období sa zaznamenala nauzea a vracanie – časté príznaky po operácii a celkovej anestézii – ktoré môžu byť spôsobené inhalačným anestetikom, inými látkami podanými počas alebo po operačnom zákroku, alebo môže ísť o reakciu pacienta na chirurgický zákrok.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli:

Dospelí pacienti: hypotenzia, nauzea a vracanie;

Starší pacienti: bradykardia, hypotenzia a nauzea;

Pediatrickí pacienti: nepokoj, kašeľ, vracanie a nauzea.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a postmarketingových hlásení, ktoré mali aspoň minimálnu pravdepodobnú súvislosť so sevofluránom, sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, preferovaných termínov a frekvencie. Rozdelenie je podľa frekvencie do nasledovných skupín: 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 ($< 1/10\,000$), vrátane ojedinelých prípadov. Postmarketingové nežiaduce reakcie sú hlásené dobrovoľne a nie je známy počet exponovaných jedincov. Preto nie je možné odhadnúť skutočný výskyt nežiaducich udalostí a frekvencia je “neznáma”. Druh, závažnosť a frekvencia nežiaducich reakcií v klinických štúdiách so sevofluránom boli porovnateľné s nežiaducimi reakciami pri referenčnom lieku.

Súhrn nežiaducich reakcií hlásených z klinických štúdií a postmarketingových hlásení

Súhrn najčastejších nežiaducich reakcií hlásených z klinických štúdií so sevofluránom a nežiaducich účinkov z postmarketingových hlásení		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Anafylaktická reakcia ¹ Anafylaktoidná reakcia Hypersenzitivita ¹
Psychické poruchy	Veľmi časté Menej časté Neznáme	Nepokoj Zmätenosť Delírium
Poruchy nervového systému	Časté Neznáme	Ospalosť Závrat Bolesť hlavy Kŕče ²⁻³ Dystónia Zvýšenie vnútrolebečného tlaku
Poruchy srdca	Veľmi časté Časté Menej časté Neznáme	Brachykardia Tachykardia Kompletný atrioventrikulárny blok Srdcová arytmia (vrátane ventrikulárnej arytmie) Fibrilácia predsiení Extrasystoly (ventrikulárne, supra-ventrikulárne, v spojitosti s bigemíou) Zástava srdca ⁴

		Ventrikulárna fibrilácia Torsades de pointes Ventrikulárna tachykardia EKG – predĺženie QT
Poruchy ciev	Veľmi časté Časté	Hypotenzia Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy hrudníka a mediastína	Veľmi časté Časté Menej časté Neznáme	Kašeľ Porucha dýchania Útlm dýchania Laryngospazmus Obštrukcia dýchacích ciest Apnoe Asthma Hypoxia Bronchospazmus Dyspnoe ¹ Dýchavičnosť ¹ Zadržiavanie dychu
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Hyperkaliémia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a poruchy spojivového tkaniva	Neznáme	Svalová stuhnutosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatitída ¹⁻² Zlyhanie pečene ¹⁻² Nekróza pečene ¹⁻² Žltáčka
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Tubulointersticiálna nefritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Kontaktná dermatitída ¹ Pruritus Vyrážky ¹ Opuch tváre ¹ Urtikária
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Neznáme	Nauzea Vracanie Nadmerné vylučovanie slín Pankreatitída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté Neznáme	Triaška Pyrexia Nepříjemný pocit v hrudníku ¹ Malígna hypertermia ¹⁻² Edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Menej časté	Abnormálna hladina glukózy v krvi Abnormálne výsledky funkčných pečenných 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 účinkov.

² Pozri časť 4.4.

³ Pozri časť 4.8 – Pediatrická populácia.

⁴ Po zavedení lieku do praxe boli zaznamenané veľmi zriedkavé hlásenia zástavy srdca pri použití Sevofluránu.

⁵ Boli hlásené ojedinelé prechodné zmeny vo výsledkoch hepatálnych funkčných testov pri použití sevofluránu a referenčných látok.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Prechodné zvýšenia koncentrácií anorganického fluoridu v sére sa môžu vyskytnúť počas a po sevofluránovej anestézii. Koncentrácie anorganického fluoridu dosiahnu všeobecne maximum do 2 hodín od ukončenia sevofluránovej anestézie a do 48 hodín sa vrátia na predoperačné koncentrácie. V klinických štúdiách neboli zvýšené koncentrácie fluoridu spojené s poškodením funkcie obličiek.

Existujú zriedkavé hlásenia pooperačnej hepatitídy. Existujú aj zriedkavé postmarketingové hlásenia zlyhania pečene a nekrózy pečene v súvislosti s použitím silných prchavých anestetík, vrátane sevofluránu. Avšak skutočná súvislosť týchto prípadov so sevofluránom nemôže byť s istotou preukázaná (pozri časť 4.4).

Boli hlásené zriedkavé prípady hypersenzitívnych reakcií, vrátane kontaktnej dermatitídy, dyspnoe, dýchavičnosti, nepříjemného pocitu v oblasti hrudníka, opuchu tváre, edému viečok, erytému, vyrážky, žihľavky, pruritu, bronchospazmu, anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií, hlavne v súvislosti s dlhodobým profesionálnym vystavením inhalačným anestetikám vrátane sevofluránu.

U predisponovaných jedincov môžu silné inhalačné anestetiká vyvolať hypermetabolický stav kostrového svalstva, ktorý vedie k vysokej spotrebe kyslíka a ku klinickému syndrómu známemu ako malígna hypertermia (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie sevofluránu sa spájalo s výskytom záchvatov. Veľa záchvatov sa vyskytlo u detí a mladých dospelých od veku 2 mesiacov, väčšinou u takých ktorí nemali žiadne predispozičné faktory. V niekoľkých z nahlásených prípadov sa súbežne nepodávali žiadne iné lieky a minimálne jeden prípad bol potvrdený pomocou elektroencefalografie (EEG). Aj keď vo väčšine prípadov išlo o jednorazové záchvaty, ktoré odzneli spontánne alebo po podaní liečby, boli hlásené aj prípady viacpočetných záchvatov. Záchvaty sa objavili počas anestézie alebo krátko po úvode do anestézie sevofluránom, počas

prebúdzania z anestézie 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 útlm dýchania a cirkulačná insuficiencia.

V prípade predávkovania sa majú vykonať nasledovné opatrenia: Podávanie sevofluránu musí byť ukončené a je potrebné zabezpečiť príslušné podporné opatrenia: treba zaistiť priechodnosť dýchacích ciest pacienta a zaviesť podpornú alebo riadenú ventiláciu čistým kyslíkom, súčasne s opatreniami na zabezpečenie 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 rýchly úvod 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, respiračný a kardiovaskulárny útlm. Tieto účinky závisia od podanej dávky.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sevoflurán je slabo rozpustný v krvi a v tkanivách, čo spôsobuje rýchle dosiahnutie dostatočnej alveolárnej koncentrácie na vyvolanie anestézie a následne rýchlu elimináciu do ukončenia anestézie.

U ľudí sa menej ako 5 % absorbovaného sevofluránu metabolizuje v pečeni na hexafluoroizopropanol (HFIP) za súčasného uvoľnenia anorganického fluoridu a oxidu uhličitého (alebo jedného uhlíkového fragmentu). Vytvorený HFIP sa rýchlo konjuguje s kyselinou glukurónovou a eliminuje sa močom.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o toxicite sevofluránu pri jednorazovom a opakovanom podaní nepreukázali žiadnu špecifickú orgánovú toxicitu.

Reprodukčné štúdie: Štúdie fertility vykonané na potkanoch poukázali na zníženie miery implantácií a gravidít po opakovanej expozícii anestetickým dávkam. Vývinové štúdie toxicity vykonané na potkanoch a králikoch neodhalili žiadny teratogénny účinok. Podávanie subanestetických koncentrácií lieku potkanom v perinatálnom období sa prejavilo predĺžením gravidity.

Štúdia na samcoch potkanov preukázala zníženú motilitu a koncentráciu spermií a tiež zvýšenú testikulárnu degeneráciu po chronickej expozícii sevofluránom (v dávke inhalácie 1 MAC sevofluránu po dobu 7 alebo 14 dní) v porovnaní s kontrolami.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) v dávkach vedúcich k ľahkej až strednej anestézii ukazujú, že použitie anestetických liečiv počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy vedie k strate buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhotrvajúcimi kognitívnymi deficitmi. Klinický význam týchto predklinických nálezov nie je známy.

Rozsiahle štúdie mutagenity *in vitro* a *in vivo* so sevofluránom priniesli negatívne výsledky. Štúdie karcinogenity sa nevykonali. Účinky na obehové funkcie a spotrebu kyslíka: Výsledky štúdií vykonaných na psoch svedčia o tom, že sevoflurán nespôsobuje žiadny koronárny „steal“ syndróm a nezhoršuje už existujúcu ischémiu myokardu. Štúdie na zvieratách preukázali, že pri sevofluráne je dobre udržiavaný hepatálny a renálny obeh.

Sevoflurán znižuje intenzitu cerebrálnej miery metabolizmu kyslíka (CMRO₂) podobným spôsobom, ako je možné vidieť pri izofluráne. Pri koncentráciách dosahujúcich 2,0 MAC dochádza k približne 50% redukcii CMRO₂. Štúdie na zvieratách preukázali, že sevoflurán nemá signifikantný účinok na cerebrálny prietok krvi.

Účinky sevofluránu na centrálny nervový systém: Sevoflurán u zvierat signifikantne potláča elektroencefalografickú (EEG) aktivitu, podobne ako porovnateľné dávky izofluránu. Neexistujú žiadne dôkazy o spojení sevofluránu s epileptiformnou aktivitou počas normokapnie alebo hypokapnie. Pokusy o vyvolanie záchvatu podobnej EEG aktivity pomocou rytmických zvukových stimulov počas hypokapnie boli na rozdiel od enfluránu negatívne.

Zlúčenina A: Zlúčenina A je produkt degradácie sevofluránu, ktorý vzniká v absorbentoch CO₂. Jej koncentrácia bežne narastá s narastajúcou teplotou absorbentu, zvyšujúcou sa koncentráciou sevofluránu a znižujúcim sa prietokom čerstvého plynu.

Štúdie na potkanoch preukázali reverzibilnú nefrotoxicitu zlúčeniny A, ktorá je závislá od dávky a trvania expozície (jednobunková nekróza buniek proximálnych tubulov). U potkanov sa dôkazy o nefrotoxite objavili pri hladinách 25 – 50 ppm, po 6 a 12 hodinovej expozícii. Význam týchto údajov u ľudí nie je známy.

Najvyššia koncentrácia zlúčeniny A zistená v klinických štúdiách (s použitím nátronového vápna ako absorbenta CO₂ v okruhu) bola 15 ppm u detí a 32 ppm u dospelých. V systémoch používajúcich hydroxid bárnatý ako absorbent CO₂ sa zistili koncentrácie až do 61 ppm. Aj keď sú skúsenosti s low-flow anestéziou obmedzené, do dnešného dňa sa neobjavili žiadne dôkazy o poškodení obličiek spôsobenom zlúčeninou A.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

V klinických podmienkach sa môže sevoflurán prostredníctvom priameho kontaktu s absorbentmi CO₂ (nátronové vápno a hydroxid bárnatý) degradovať za vzniku nízkych hladín zlúčeniny A (pentafluóroizopropenylfluórometyléter (PIFE)) a stopových množstiev zlúčeniny B (pentafluórometoxyizopropylfluórometyléter (PMFE)). Interakcia s absorbentmi CO₂ nie je špecifická pre sevoflurán. Produkcia produktov rozkladu 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. Pri opakovanom používaní ventilačného okruhu nie sú potrebné žiadne úpravy dávky ani klinického postupu.

Vyššie hladiny zlúčeniny A sa objavujú skôr pri používaní hydroxidu bárnatého 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

250 ml hliníkové fľaše s vnútorným ochranným náterom z epoxyfenolovej živice. Fľaše môžu byť uzavreté s

- plastovými uzávermi so závitom s polytetrafluóretylénovou (PTFE) laminátovou vnútornou výstelkou alebo
- integrovaným zvlneným ventilovým uzáverom s komponentami z nehrdzavejúcej ocele, nylonu, kopolyméru etylénu a propylénu (EPDM) a polyetylénu.

Veľkosti balenia: 1 a 6 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Sevoflurán sa má podávať pomocou odparovača špeciálne kalibrovaného pre sevoflurán. Plnenie sa uskutoční priamo z fľaše pomocou integrovaného ventilu alebo v prípade fľaše bez integrovaného ventilu, pomocou vhodného adaptéra, ktorý je určený pre sevofluránový odparovač. Na podávanie lieku sa majú používať iba odparovače, u ktorých sa preukázala kompatibilita s týmto liekom. Zistilo sa, že v prítomnosti silných Lewisových kyselín, ktoré sa môžu tvoriť pri nešetrnom zaobchádzaní na kovových alebo sklenených povrchoch, sevoflurán podlieha degradácii, a preto je potrebné vyvarovať sa použitiu odparovačov, ktoré obsahujú takéto silné Lewisove kyseliny alebo ich môžu pri bežnom používaní vytvárať.

Absorbenty oxidu uhličitého sa nemajú nechať v čase podávania inhalačných anestetík vysušiť. Ak sa vyskytne podozrenie, že sa absorbent CO₂ vysušil, treba ho vymeniť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxter Slovakia s.r.o.
Dúbravská cesta 2
84104 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 05/0381/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júna 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. marca 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023