

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sevorane para inhalata, tekućina sevofluran

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sevorane i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Sevorane
3. Kako primjenjivati Sevorane
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sevorane
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sevorane i za što se koristi

Sevorane sadrži sevofluran koji pripada skupini lijekova poznatij kao opći anestetici. Djeluje tako da privremeno smanji aktivnost središnjeg živčanog sustava. Na taj način uzrokuje potpuni gubitak osjeta, uključujući i gubitak svijesti, što omogućava provođenje operacije bez boli.

On je inhalacijski anestetik (primjenjuje se kao para koju udišete), a koristi se za uvođenje i održavanje dubokog bezbolnog sna (opća anestezija) kod odraslih i djece tijekom operacije.

2. Što morate znati prije nego primite Sevorane

Sevofluran Vam smije primijeniti samo osoba osposobljena za davanje opće anestezije.

Nemojte primiti Sevorane:

- ako ste alergični na sevofluran ili neki drugi anestetik koji se udiše
- ako ste imali neobjašnjene jetrene poteškoće praćene žuticom, vrućicom i povećanim brojem određenih vrsta bijelih krvnih stanica povezane s primjenom sevoflurana ili drugih anestetika koji se udišu
- ako ste Vi ili netko iz Vaše obitelji imali tijekom operacije stanje koje se naziva maligna hipertermija (nagli porast temperature tijela)
- ako Vam je prethodno rečeno da ne smijete primiti opću anesteziju

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Sevorane.

Recite svom odjelnom liječniku, kirurgu ili anesteziologu:

- ako ste prije bili podvrgnuti općoj anesteziji, pogotovo nedavno, jer neki anestetici ponekad mogu uzrokovati poteškoće s jetrom što može dovesti do žutice
- ako patite od bilo koje bolesti koja nije povezana s Vašom operacijom kao što su poteškoće s bubrezima, srcem ili mozgom, snažne glavobolje, mučnina, povraćanje ili neuromuskularna bolest (stanje koje zahvaća mišiće, npr. Duchenneova mišićna distrofija)
- ako patite od bilo kakvog poremećaja mitohondrija, bolesti jetre (rizik oštećenja jetre je povećan pri izlaganju ovoj vrsti anestetika), bubrega, bolesti koja zahvaća živce i mišiće (posebice Duchenneove mišićne distrofije), Pompeove bolesti, ako imate nizak krvni tlak, koronarnu arterijsku bolest, povećan rizik od povišenja tlaka unutar lubanja ili napadaja

- ako ste ikada imali produženje QT intervala (produženje specifičnog intervala na EKG-u) ili *torsade de pointes* (poremećaj srčanog ritma, u iznimnim slučajevima fatalni)

Pedijatrijska populacija

Obavijestite liječnika ukoliko Vaše dijete ima rizik od pojave napadaja.

Primjena lijeka Sevorane povezana je s pojavom napadaja u djece već od 2 mjeseca starosti i mlađih odraslih osoba, čak i u onih koji nisu imali druge faktore rizika.

Zabilježeni su i nevoljni trzaji, grčenje i nehotično pomicanje mišića (distonički pokreti) u djece.

Drugi lijekovi i Sevorane

Obavijestite svog odjelnog liječnika, kirurga ili anesteziologa ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da navedete ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- beta blokatore, antagoniste kalcija ili verapamil (primjenjuju se za liječenje visokog krvnog tlaka i određenih srčanih stanja)
- izoniazid (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze).
- gospinu travu (biljni lijek za liječenje depresije)
- dekongestiv efedrin (primjenjuje se kod prehlade, smanjuje neprohodnost i vodenasti iscjedak iz nosa)
- neselektivne inhibitore monoaminoooksidaze (lijekovi za liječenje depresije). Liječenje je potrebno prekinuti dva tjedna prije operacije.
- lijekovi koji se koriste za opuštanje mišića (sukcinitilolin)
- simpatomimetike (izoprenalin, adrenalin, noradrenalin, amfetamin)

Trudnoća

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom odjelnom liječniku, kirurgu ili anesteziologu za savjet prije nego primite ovaj lijek. Sevofluran se smije koristiti za vrijeme trudnoće samo ako je izričito neophodan.

Dojenje

Nije poznato prenosi li se sevofluran u majčino mlijeko, stoga je potreban oprez kod primjene za vrijeme dojenja. Preporučuje se prestanak dojenja na 48 sati nakon primanja lijeka Sevorane, a mlijeko proizvedeno za to vrijeme mora se izdojiti i baciti.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da ovaj lijek utječe na plodnost. Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost u ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vaša sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena neko vrijeme nakon buđenja iz opće anestezije. **Ne smijete voziti** dok Vam liječnik ne savjetuje suprotno.

3. Kako primjenjivati Sevorane

Vaš anesteziolog će odlučiti o dozi lijeka Sevorane koju ćete primiti, a ovisit će o Vašoj dobi, težini i vrsti zahvata kojem ste podvrgnuti.

Sevorane je anestetski plin koji se udiše (inhalacijski). Sevorane tekućina se pretvara u plin u raspršivaču. Povremeno se od bolesnika traži da udišu Sevorane kroz masku, ali obično prime injekciju drugog anestetika da ih uspava prije nego prime Sevorane. Sevorane ima ugodan miris i zaspat ćete brzo.

Ako primite više lijeka Sevorane nego što ste trebali

Budući da će Vam ovaj lijek primijeniti anesteziolog, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. U slučaju predoziranja ovim lijekom, anesteziolog će obustaviti primjenu lijeka Sevorane te Vam osigurati prohodnost dišnih puteva i poduzeti sve potrebne mjere liječenja kako bi Vam omogućio disanje i uredan rad srca.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Važno je konzultirati svog liječnika ili anesteziologa ako se ne osjećate dobro.

Sljedeće nuspojave lijeka Sevorane su ozbiljne i tijekom operacije će biti zbrinute, ukoliko je to potrebno, od strane kirurga ili anesteziologa. Ako Vam se neka od tih nuspojava javi nakon operacije, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**

Radi se o sljedećim nuspojavama:

- alergijske reakcije sa simptomima poput osipa, koprivnjače (urtikarije), svrbeža, oticanja lica
- anafilaktička reakcija ili anafilaktoidna reakcija – po život opasna alergijska reakcija čiji simptomi mogu uključivati nagli pad tlaka, ubrzano lupanje srca, otežano disanje, gušenje, otok jezika i grla, gubitak svijesti i sl.
- nagli porast tjelesne temperature (maligna hipertermija)
- usporen rad srca (bradikardija)
- piskanje pri disanju i nedostatak zraka
- poremećaj srčanog ritma (kompletni AV blok – potpuni blok provođenja signala između pretkljetke i kljetke u srcu)
- stezanje mišića grla (spazam grla)

Zabilježene su i sljedeće nuspojave prilikom primjene lijeka Sevorane:

Vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- uznemirenost (agitacija)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- kašalj
- mučnina
- povraćanje

Česte (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- izrazita pospanost (somnia) (somnia)
- omaglica
- glavobolja
- ubrzan rad srca (tahikardija)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- poremećaj disanja
- jače izlučivanje slina (hipersekcija slina)
- zimica
- vrućica
- smanjenje tjelesne temperature (hipotermija)
- abnormalne razine šećera u krvi
- abnormalni testovi funkcije jetre - vidljivo u laboratorijskim nalazima
- abnormalan broj bijelih krvnih stanica - vidljivo u laboratorijskim nalazima
- povišena razina fluorida u krvi (vidljivo u laboratorijskim nalazima, vraća se na normalu kroz 48 sati)

Nepoznato (učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- napadi (konvulzije)
- distonija (nevoljno trzaje, grčenje ili pomicanje mišića)
- zastoj srca

- upala (hepatitis) ili teško oštećenje jetre (nekroza). Promjene su vidljive u laboratorijskim nalazima (kao npr. porast jetrenih enzima i bilirubina), a simptomi mogu biti bolovi ili osjećaj punoće u trbuhu, žutilo očiju i kože, gubitak apetita, taman urin, blijeda ili bijela stolica, umor, svrbež, mučnina i povraćanje
- kontaktni dermatitis (upala kože na mjestu doticaja s lijekom, praćena svrbežom, crvenilom, a ponekad i stvaranjem ranica)
- nelagoda u prsnom košu
- delirij (simptomi mogu biti poremećena koncentracija, priviđanja, dezorijentiranost, nerazumljiv i ubrzan govor, neprilično ponašanje, osjećaj straha i proganjanja i slično)
- produljenje QT intervala (promjene vidljive u zapisu EKG-a, a koje mogu biti povezane s ozbiljnim poremećajima srčanog ritma, tzv. torsade de pointes)

Dodatne nuspojave u djece

Primjena lijeka Sevorane povezana je s pojavom napadaja u djece već od 2 mjeseca starosti i mladih odraslih osoba.

Zabilježeni su i nevoljni trzaji, grčenje i nehotično pomicanje mišića (distonički pokreti) u djece.

Pogledajte dio 2. Pedijatrijska populacija.

Nakon primitka lijeka Sevorane

Doći ćete k svijesti ili se probuditi tijekom nekoliko minuta. Djeca osobito mogu biti nemirna prilikom buđenja. Recite svom liječniku ili anesteziologu ukoliko trebate lijekove protiv bolova.

Ako osjetite bilo kakve neobične ili neočekivane simptome nakon podvrgavanja anesteziji lijekom Sevorane odmah to priopćite svom liječniku ili anesteziologu.

Ukoliko imate nekih pitanja o lijeku Sevorane koja nisu odgovorena u ovoj uputi pitajte svog odjelnog liječnika ili anesteziologa.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sevorane

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u dobro zatvorenom spremniku. Nemojte držati u zamrzivaču.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sevorane sadrži

Sevorane se u potpunosti sastoji od djelatne tvari sevofluran.

Kako Sevorane izgleda i sadržaj pakiranja

Sevorane je bistra, bezbojna tekućina koja se isporučuje u polietilenskim žutosmeđim bocama od 250 ml..

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

AbbVie d.o.o.

Strojarska cesta 20

10000 Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač
AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italija

Način i mjesto izdavanja lijeka
Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je posljednji put revidirana 22. ožujka 2021.

.....[po perforaciji odvojiti od upute za bolesnika].....

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Sastav i opis

Sevorane je nezapaljivi, tekući anestetik koji se primjenjuje inhalacijom. Fluoridni je derivat metil izopropil etera, kemijski određen kao fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil eter, s molekulskom masom od 200,05.

Fizikalna i kemijska svojstva lijeka Sevorane:

vrelište pri 760 mmHg	58,6°C
specifična težina pri 20°C	1,520–1,525
Tlak para, mmHg	157 pri 20°C
	197 pri 25°C
	317 pri 36°C

Koeficijenti razdvajanja faza pri 37°C:

voda/plin	0,36
krv/plin	0,63–0,69
maslinovo ulje/plin	47,2–53,9
mozak/plin	1,15

Komponenta/plin koeficijenti razdvajanja faza (srednja vrijednost) pri 25°C za polimere koji se obično koriste u medicini:

provodljiva guma	14,0
butil guma	7,7
polivinilklorid	17,4
polietilen	1,3

Indikacije: Uvođenje i održavanje opće anestezije u odraslih bolesnika i djece pri bolničkim i ambulantnim kirurškim zahvatima.

Doziranje i način primjene:

Premedikacija se mora odabrati prema individualnim potrebama bolesnika i prema procjeni anesteziologa.

Kirurška anestezija

Potrebno je koristiti posebno kalibrirane raspršivače za sevofluran kako bi se mogla točno kontrolirati količina primijenjenog anestetika.

Minimalne alveolarne koncentracije (MAC) za sevofluran se smanjuju s dobi bolesnika i dodatkom dušikova(II) oksida. U tablici su navedene prosječne vrijednosti MAC za različite dobne skupine.

Vrijednosti minimalne alveolarne koncentracije (MAC) za odrasle i djecu prema dobi		
Dob bolesnika (godine)	Sevofluran u smjesi s kisikom	Sevofluran u smjesi sa 65% N₂O/ 35% O₂
0-1 mjesec*	3,3%	
1-<6 mjeseci	3,0%	
6 mjeseci -<3 godine	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%

* Novorođenčad pune gestacijske dobi. MAC u nedonoščadi nije određen.

** U djece od 1 – <3 godine sevofluran je korišten u smjesi sa 60% N₂O/ 40% O₂.

Uvođenje u anesteziju

Doza se mora odrediti individualno i titrirati do željenog učinka ovisno o bolesnikovoj dobi i kliničkom stanju. Prije inhalacije sevoflurana može se dati barbiturat kratkotrajna djelovanja ili neki drugi intravenski lijek za uvođenje u anesteziju. Za uvođenje u anesteziju sevofluran se može primijeniti s kisikom ili u smjesi s kisikom/dušikovim(II) oksidom. U odraslih se udisanjem koncentracija sevoflurana do 5% obično postiže kirurška anestezija u manje od 2 minute. U djece se udisanjem koncentracija sevoflurana do 7% obično postiže kirurška anestezija u manje od dvije minute. Za uvođenje u anesteziju bolesnika bez premedikacije primjenjuju se udisajne koncentracije sevoflurana do 8%.

Održavanje anestezije

Za održavanje kirurške anestezije obično su dovoljne koncentracije sevoflurana od 0,5 do 3% u smjesi s dušikovim(II) oksidom ili bez njega (vidjeti dio Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Buđenje iz anestezije

Buđenje iz anestezije izazvane sevofluranom obično je kratkotrajno pa bolesnicima treba ubrzo nakon prestanka anestezije dati lijekove protiv postoperativnih bolova.

Starije osobe

MAC se smanjuje kako raste dob. Prosječna koncentracija sevoflurana za postizanje MAC kod osobe u dobi od 80 godina iznosi oko 50% koncentracije potrebne za osobu staru 20 godina.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti gornju tablicu za MAC vrijednosti prema dobi za pedijatrijske bolesnike.

Način primjene

Za inhaliranje.

Sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran uz uporabu sustava punjenja projektiranih za primjenu s isparivačima za sevofluran, odnosno drugih pogodnih sustava punjenja.

Za dodatna uputstva pogledajte dio **Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom.**

Kontraindikacije

- poznata genetska sklonost prema malignoj hipertermiji, odnosno sumnja na takvu sklonost
- poznata preosjetljivost, odnosno sumnja na preosjetljivost na sevofluran ili druge halogenirane inhalacijske anestetike (npr. disfunkcija jetre/hepatotoksičnost u anamnezi, obično s povišenim jetrenim enzimima, vrućica, leukocitoza i/ili eozinofilija nepoznatog uzroka, a privremeno povezana s primjenom ovih anestetika)
- kada je kontraindicirana opća anestezija.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sevofluran može uzrokovati depresiju disanja koju može povećati premedikacija narkoticima ili drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju disanja. Potreban je nadzor funkcije disanja i, po potrebi, intervencija.

Sevofluran smiju primjenjivati samo osobe osposobljene za davanje opće anestezije. Odmah mora biti dostupna i oprema za održavanje prohodnosti dišnih puteva, umjetno disanje, davanje kisika i kardiovaskularno oživljavanje.

Koncentracija sevoflurana koja dolazi iz raspršivača tijekom anestezija mora biti točno poznata. S obzirom da se hlapivi anestetici razlikuju po svojim fizikalnim svojstvima, smije se koristiti samo raspršivač posebno kalibriran za sevofluran. Primjena opće anestezije mora biti individualna na

temelju odgovora bolesnika. Stupanj hipotenzije i depresije disanja povećava se s povećanjem dubine anestezije.

Prijavljeni su izolirani slučajevi produženja QT-intervalu, vrlo rijetko povezani s *torsade de pointes* (u iznimnim slučajevima fatalni). Sevofluran se mora s oprezom primjenjivati u osjetljivih bolesnika.

Zabilježeni su izolirani slučajevi ventrikularnih aritmija kod pedijatrijskih bolesnika s Pompeovom bolesti.

Opća anestezija, uključujući sevofluran, se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s poremećajima mitohondrija.

Funkcija jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi blage, umjerene i teške postoperativne disfunkcije jetre ili hepatitisa, sa ili bez žutice.

Potrebna je klinička procjena za primjenu sevoflurana kod bolesnika s podležećim stanjima jetre ili kod onih na terapiji lijekovima za koje je poznato da mogu uzrokovati disfunkciju jetre (vidjeti dio Nuspojave).

Bolesnici pri opetovanom izlaganju halogeniranim ugljikovodičnim anestetima, uključujući sevofluran, pogotovo u relativno kratkom periodu (manje od 3 mjeseca), mogu imati povećan rizik od oštećenja jetre.

Maligna hipertermija

U osjetljivih osoba potentni inhalacijski anestetici, uključujući sevofluran, mogu prouzrokovati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebe za kisikom i izaziva pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija. Na klinički sindrom upućuje hiperkapnija, a može obuhvaćati mišićnu ukočenost, tahikardiju, tahipneju, cijanozu, aritmije i/ili nestabilan krvni tlak. Neki od ovih nespecifičnih znakova mogu se pojaviti i pri laganoj anesteziji, akutnoj hipoksiji, hiperkapniji i hipovolemiji.

U kliničkim ispitivanjima je zabilježen jedan slučaj maligne hipertermije. Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su prijave maligne hipertermije. Neke od tih prijava imale su smrtni ishod.

Liječenje maligne hipertermije obuhvaća obustavljanje primjene uzročnih tvari (npr. sevoflurana), intravensko davanje dantrolennatrija (za dodatne informacije o zbrinjavanju bolesnika pogledajte informacije o lijeku za lijek čija je djelatna tvar intravenski dantrolennatrij) i provođenje drugih potpornih mjera. Te mjere obuhvaćaju snažne napore da se tjelesna temperatura vrati na normalnu vrijednost, po potrebi potporu disanja i cirkulacije te upravljanje poremećajima elektrolita, tekućine i acido-bazne ravnoteže. Budući da se bubrežno zatajenje može pojaviti kao kasna komplikacija, potrebno je nadzirati i održavati protok mokraće.

Perioperativna hiperkalemija

Primjena inhalacijskih anestetika povezana je u rijetkim slučajevima s povišenjem razina kalija u serumu koji su doveli do srčanih aritmija i smrti u djece tijekom postoperativnog razdoblja. Vjerojatno su najpodložniji bolesnici s latentnom kao i s manifestnom neuromuskularnom bolešću, posebice bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom. Istodobna uporaba sukcinilkolina bila je povezana s većinom ovih slučajeva, ali ne sa svima. Kod ovih bolesnika dokazano je značajno povećanje koncentracija kreatin kinaze u serumu i, u nekim slučajevima, promjene u urinu u skladu s mioglobinurijom. Unatoč sličnosti kliničke slike s malignom hipertermijom, niti jedan od ovih bolesnika nije pokazivao znakove ili simptome rigidnosti mišića ili hipermetaboličkog stanja. Preporuča se brza i intenzivna terapija hiperkalemije i rezistentnih aritmija, kao i naknadna procjena latentne neuromuskularne bolesti.

Općenito

Tijekom održavanja anestezije, povećanje koncentracije sevoflurana dovodi do pada krvnog tlaka ovisno o dozi. Pretjeran pad krvnog tlaka može biti povezan s dubinom anestezije, pa se u tom slučaju može korigirati smanjenjem koncentracije inhaliranog sevoflurana. S posebnom pažnjom valja odrediti dozu kod hipovolemičnih, hipotenzivnih ili na drugi način hemodinamički kompromitiranih bolesnika npr. ako istodobno uzimaju druge lijekove.

Kao i kod svih anestetika, održavanje hemodinamičke stabilnosti je važno kako bi se izbjegla ishemija miokarda kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti.

Oprez je potreban kada se sevofluran koristi za anesteziju tijekom poroda zbog njegovog relaksirajućeg učinka na maternicu što može povećati rizik od krvarenja iz uterusa (vidjeti Plodnost, trudnoća i dojenje)

Oporavak nakon opće anestezije se mora pažljivo procijeniti prije otpusta bolesnika iz postanestetijske skrbi. S obzirom na kratkotrajno buđenje iz anestezije izazvane sevofluranom, bolesnicima ubrzo nakon prestanka anestezije mogu biti potrebni lijekovi protiv postoperativnih bolova. Iako oporavak svijesti uglavnom nastupa unutar nekoliko minuta nakon primjene sevoflurana, utjecaj na intelektualne funkcije dva do tri dana nakon anestezije nije ispitivan. Kao kod svih općih anestetika, male promjene raspoloženja mogu trajati tijekom nekoliko dana nakon anestezije (vidjeti dio Predoziranje). Brzo buđenje iz anestezije može biti kod pedijatrijskih bolesnika povezano s agitacijom i nedostatkom suradljivosti (u oko 25% slučajeva).

Zamjena isušenih CO₂ apsorbensa

Zabilježeni su rijetki slučajevi pojave izrazite topline, dima i/ili spontanog zapaljenja u uređaju za anesteziju za vrijeme istodobne uporabe sevoflurana s isušenim CO₂ apsorbensima, posebno onima koji sadrže kalijev hidroksid. Neobična odgoda porasta ili neočekivani pad koncentracije inhaliranog sevoflurana u odnosu na postavke raspršivača mogu biti povezani s prekomjernim zagrijavanjem spremnika CO₂ apsorbensa.

Mogu se javiti egzotermičke reakcije, pojačana razgradnja sevoflurana i nastanak razgradnih produkata kada se CO₂ apsorbens isuši, kao na primjer nakon produljenog perioda cirkuliranja suhog plina kroz spremnike CO₂ apsorbensa. Razgradni produkti sevoflurana (metanol, formaldehid, ugljikov monoksid te Spojevi A, B, C i D) su zabilježeni u respiratornom krugu eksperimentalnog anestetikog uređaja koristeći isušene apsorbenze CO₂ i maksimalnu koncentraciju sevoflurana (8%) kroz duže vrijeme (≥2 sata). Zabilježene koncentracije formaldehida u respiratornom krugu anestezije (koristeći apsorbenze koji sadrže natrijev hidroksid) su u skladu s razinama za koje je poznato da uzrokuju blagu respiratornu iritaciju. Klinička važnost razgradnih produkata zabilježenih u ovom ekstremnom eksperimentalnom modelu je nepoznata.

Kada liječnik posumnja da bi CO₂ apsorbens mogao biti isušen, isti se mora zamijeniti prije sljedeće primjene sevoflurana. Kod većine CO₂ apsorbensa isušenje ne mora nužno pratiti promjena boje indikatora. Stoga, nepostojanje značajne promjene boje ne treba smatrati potvrdom odgovarajuće hidracije. CO₂ apsorbensa se mora redovno mijenjati bez obzira na status indikatora boje.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog malog broja bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (osnovne vrijednosti kreatinina u serumu iznad 1,5 mg/dl) koji su sudjelovali u studijama, sigurnost primjene sevoflurana u tih bolesnika nije u potpunosti utvrđena. Zbog toga se sevofluran u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Neurokirurgija

Bolesnicima kod kojih postoji opasnost od povišenja intrakranijalnog tlaka (IKT), sevofluran se mora davati s oprezom uz odgovarajuće mjere za snižavanje IKT-a, kao što je primjerice hiperventilacija.

Napadaji

Zabilježeni su rijetki slučajevi napadaja povezani s uporabom sevoflurana (vidjeti u nastavku Pedijatrijska populacija i dio Nuspojave).

Primjena sevoflurana povezana je s pojavom napadaja kako kod djece i mladih odraslih osoba tako i kod starijih sa ili bez predisponirajućih faktora rizika. Klinička procjena je nužna prije primjene sevoflurana kod bolesnika s rizikom od napadaja. Kod djece dubina anestezije se mora ograničiti. EEG može omogućiti optimizaciju doze sevoflurana i pomoći da se izbjegne nastanak napadaja u bolesnika s predispozicijom za napadaje.

Pedijatrijska populacija

Primjena sevoflurana povezana je s pojavom napadaja. Mnogi su se javili kod djece i mladih odraslih osoba, već od 2 mjeseca starosti, od kojih većina nije imala predisponirajuće faktore rizika. Klinička procjena je nužna prije primjene sevoflurana kod bolesnika s rizikom od napadaja (vidjeti gore Napadaji i dio Nuspojave).

Zabilježeni su distonički pokreti kod djece (vidjeti dio Nuspojave).

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Beta-simpatomimetike poput izoprenalina te alfa- i beta-simpatomimetike poput adrenalina i noradrenalina se mora primjenjivati s oprezom tijekom narkoze sevofluranom zbog mogućeg rizika od ventrikularnih aritmija.

Neselektivni MAO-inhibitori: Rizik od krize tijekom operacije. Uzimanje se mora obustaviti 2 tjedna prije operacije.

Sevofluran može dovesti do značajne hipotenzije u bolesnika liječenih antagonistima kalcija, posebno derivatima dihidropiridina.

Potreban je oprez kada se antagonisti kalcija primjenjuju istodobno s inhalacijskim anestetima zbog rizika od aditivnog negativnog inotropnog učinka.

Istodobna primjena sukcinilkolina i inhalacijskih anestetika povezana je s rijetkom pojavom porasta razina kalija u serumu koje mogu dovesti do srčanih aritmija i smrti u pedijatrijskih bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja.

Sevofluran se pokazao sigurnim i učinkovitim kada se primjenjuje istodobno sa širokim rasponom lijekova koji se uobičajeno primjenjuju u kirurškim situacijama, kao što su lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav, lijekovi s učinkom na autonomni sustav, relaksansi skeletnih mišića, antiinfektivi uključujući aminoglikozide, hormoni i sintetički nadomjesci, krvni derivati i kardiovaskularni lijekovi uključujući adrenalin.

Adrenalin

Slično izofluranu, sevofluran povećava osjetljivost miokarda na aritmogeni učinak egzogeno primijenjenog adrenalina.

Indirektni simpatomimetici

Postoji rizik od akutne hipertenzivne epizode pri istodobnoj primjeni sevoflurana i indirektnih simpatomimetika (amfetamini, efedrin).

Beta blokatori

Sevofluran može povećati negativni inotropni, kronotropni i dromotropni učinak beta blokatora (blokirajući kardiovaskularne mehanizme kompenzacije).

Verapamil

Zabilježen je poremećaj atrioventrikularne provodljivosti pri istodobnoj primjeni verapamila i sevoflurana.

Induktori CYP2E1

Lijekovi i spojevi koji pojačavaju aktivnost citokrom P450 izoenzima CYP2E1 (npr. izoniazid i alkohol) mogu pojačati metabolizam sevoflurana i tako dovesti do značajnog porasta koncentracije fluorida u plazmi (vidjeti dio Farmakokinetička svojstva). Istodobna uporaba sevoflurana i izoniazida može pojačati hepatotoksične učinke izoniazida.

Gospina trava

Kod bolesnika koji su dugo uzimali gospinu travu, prijavljena je teška hipotenzija i odgođeno buđenje iz anestezije s halogeniranim inhalacijskim anestetikima.

Barbiturati

Primjena sevoflurana je kompatibilna s barbituratima koji se obično koriste u kirurškoj praksi.

Benzodiazepini i opijati

Za benzodiazepine i opijate se očekuje da smanjuju MAC sevoflurana na isti način kao i kod primjene drugih inhalacijskih anestetika. Primjena sevoflurana je kompatibilna s benzodiazepinima i opijatima koji se obično koriste u kirurškoj praksi. Opijati (npr. alfentanil i sufentanil) mogu dovesti do sinergijskog sniženja srčane frekvencije, krvnog tlaka i frekvencije disanja kada se koriste istodobno sa sevofluranom.

Dušikov(II) oksid

Kao i kod drugih halogeniranih hlapljivih anestetika, MAC sevoflurana se smanjuje istodobnom primjenom dušikova(II) oksida. Ekvivalent MAC-a se smanjuje otprilike 50% za odrasle i otprilike 25% za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio Doziranje i način primjene).

Neuromuskularni blokatori

Kao i drugi inhalacijski anestetici, sevofluran utječe i na intenzitet i dužinu trajanja neuromuskularne blokade nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa. Kada se koristi kao dodatak alfentanil-N₂O anesteziji, sevofluran potencira neuromuskularnu blokadu induciranu pankuronijem, vekuronijem ili atrakurijem. Prilagodba doze navedenih mišićnih relaksansa kada se primjenjuju istodobno sa sevofluranom je slična onoj potrebnoj sa izofluranom. Nije ispitivan učinak sevoflurana na sukcinilkolin i trajanje depolarizirane neuromuskularne blokade.

Smanjenje doze lijekova za neuromuskularnu blokadu tijekom uvođenja u anesteziju može izazvati odgođen nastanak uvjeta pogodnih za endotrahealnu intubaciju ili neadekvatnu relaksaciju mišića jer je potencijacija lijekova za neuromuskularnu blokadu zabilježena nekoliko minuta nakon početka primjene sevoflurana.

Između nedepolarizirajućih lijekova, interakcije vekuronija, pankuronija i atrakurija su istražene. U nedostatku specifičnih smjernica: (1) za endotrahealnu intubaciju, ne smanjivati dozu nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa; i (2) tijekom održavanja anestezije dozu nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa vjerojatno treba smanjiti u usporedbi s onom za vrijeme N₂O/opioidne anestezije. Dodatne doze mišićnih relaksansa treba primijeniti ovisno o odgovoru na živčanu stimulaciju.

Kao i kod drugih anestetika, niže koncentracije sevoflurana mogu biti potrebne nakon primjene intravenskog anestetika (npr. propofola).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Nema prikladnih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica, stoga se sevofluran smije koristiti za vrijeme trudnoće samo ako je izričito indiciran. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost.

Porodaj: U kliničkom ispitivanju je pokazana sigurnost primjene sevoflurana za majke i djecu prilikom anestezije kod carskog reza. Sigurnost sevoflurana kod vaginalnog poroda nije pokazana.

Sevofluran, kao i druga inhalacijska sredstva, ima relaksirajući učinak na uterus što može dovesti do pojačanog krvarenja iz uterusa. Iskustva o primjeni sevoflurana tijekom poroda ograničena su na malo ispitivanje prilikom carskog reza. Potrebna je klinička procjena primjene sevoflurana za anesteziju kod poroda.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se sevofluran ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko, stoga je potreban oprez kod primjene dojiljama. Zbog nepostojanja podataka o iskustvu kod dojilja, dojilje je potrebno savjetovati da izostave dojenje 48 sati nakon primjene sevoflurana i da bace mlijeko nastalo u tom periodu.

Plodnost: Reproductivna ispitivanja provedena su u štakora i kunića pri dozama do 1 MAC i nisu dobiveni dokazi o poremećaju plodnosti zbog primjene sevoflurana.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike se mora upozoriti da tijekom određenog vremena nakon opće anestezije može biti smanjena sposobnost obavljanja radnji koje zahtijevaju mentalnu budnost, npr. upravljanje motornim vozilima ili opasnim strojevima (vidjeti dio Mjere opreza).

Nadalje, bolesnike treba upozoriti da ne smiju upravljati motornim vozilima neko vrijeme nakon anestezije sevofluranom.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Poput drugih potentnih inhalacijskih anestetika, i sevofluran može prouzrokovati o dozi ovisnu kardiorespiratornu depresiju. Većina nuspojava je uglavnom blagog do umjerenog intenziteta i prolaznog karaktera. Mučnina, povraćanje i delirij česti su u postoperativnom razdoblju, uobičajene su posljedice kirurškog zahvata i opće anestezije, a može ih prouzrokovati inhalacijski anestetik, drugi lijekovi koji se daju za vrijeme operacije i poslije nje te bolesnikove reakcije na sam kirurški zahvat.

Najčešće prijavljene nuspojave su sljedeće:

U odraslih bolesnika: hipotenzija, mučnina i povraćanje

U starijih bolesnika: bradikardija, hipotenzija i mučnina

U pedijatrijskih bolesnika: agitacija, kašalj, povraćanje i mučnina

Sve nuspojave koje su barem moguće povezane sa sevofluranom i koje su prijavljene u kliničkim studijama te nakon stavljanja lijeka u promet, prikazane su u tablici ispod, a prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Primijenjeno je sljedeće grupiranje prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirane slučajeve. Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet su prijavljivane spontano iz populacije s nepoznatom stopom izloženosti lijeku. Zbog toga nije moguće procijeniti stvarnu incidenciju nuspojava ili utvrditi uzročnu vezu s izloženošću sevofluranu. Vrsta, težina i učestalost nuspojava kod bolesnika tretiranih sevofluranom u kliničkim ispitivanjima usporedive su s nuspojavama kod bolesnika u referentnoj skupini.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktička reakcija* anafilaktoidna reakcija preosjetljivost*
Psihijatrijski poremećaji	vrlo česte	agitacija
	nepoznato	delirij
Poremećaji živčanog sustava	česte	somnolencija omaglica glavobolja

	nepoznato	konvulzije (vidjeti dio Mjere opreza i dolje Pedijatrijska populacija) distonija
Srčani poremećaji	vrlo česte česte manje česte nepoznato	bradikardija tahikardija kompletni AV blok arest srca** produženje QT-interval povezano s <i>torsade de pointes</i>
Krvožilni poremećaji	vrlo česte česte	hipotenzija hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	vrlo česte česte nepoznato	kašalj poremećaj dišnog sustava laringospazam bronhospazam dispneja* piskanje*
Poremećaji probavnog sustava	vrlo česte česte	mučnina povraćanje hipersekreција sline
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	hepatitis* (vidjeti dio Mjere opreza) zatajenje jetre* (vidjeti dio Mjere opreza) nekroza jetre* (vidjeti dio Mjere opreza)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	svrbež osip* urtikarija kontaktni dermatitis* oticanje lica*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	česte nepoznato	zimica pireksija maligna hipertermija* (vidjeti dio Mjere opreza) nelagoda u prsištu*
Pretrage	česte	abnormalna razina glukoze u krvi abnormalan test funkcije jetre*** abnormalan broj leukocita povišena razina fluorida*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	česte	hipotermija

*Vidjeti u nastavku Opis odabranih nuspojava

** Slučajevi aresta srca su vrlo rijetko prijavljivani tijekom primjene sevoflurana nakon stavljanja lijeka u promet

***Povremeni događaji prolaznih promjena testova funkcije jetre koji su prijavljeni sa sevofluranom i referentnom supstancom.

Opis odabranih nuspojava

Prolazno povišenje razina anorganskog fluorida u serumu se može dogoditi tijekom i nakon anestezije sa sevofluranom. Koncentracije anorganskog fluorida obično dosegnu vršnu razinu unutar 2 sata od završetka anestezije sevofluranom i vrate se unutar 48 sati na razine prije zahvata. U kliničkim

studijama, povišene koncentracije fluorida nisu bile povezane s oštećenjem funkcije bubrega.

Postoje rijetke prijave post-operativnog hepatitisa. Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljivani zatajenje jetre i nekroza jetre povezani s uporabom potentnih inhalacijskih anestetika, uključujući sevofluran. Ipak, stvarna incidencija i povezanost sevoflurana i tih događaja ne može se utvrditi sa sigurnošću (vidjeti dio Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Zabilježene su rijetke prijave preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis, osip, dispneju, piskanje, nelagodu u prsištu, oticanje lica ili anafilaktičku reakciju), posebno u vezi s dugotrajnom profesionalnom izloženosti inhalacijskim anestheticima, uključujući sevofluran.

U osjetljivih osoba potentni inhalacijski anestetici mogu prouzrokovati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebe za kisikom i izaziva pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija (vidjeti dio Mjere opreza).

Pedijatrijska populacija

Primjena sevoflurana povezana je s pojavom napadaja. Mnogi su se javili kod djece i mlađih odraslih osoba, već od 2 mjeseca starosti, od kojih većina nije imala predisponirajuće faktore rizika. Klinička procjena je nužna prije primjene sevoflurana kod bolesnika s rizikom od napadaja (vidjeti dio Mjere opreza).

Predoziranje

U slučaju predoziranja moraju se poduzeti ove mjere: obustaviti primjenu sevoflurana, osigurati prohodnost dišnih puteva i uspostaviti disanje uz potpomognutu ili kontroliranu ventilaciju s dodatkom kisika te održavati zadovoljavajuću kardiovaskularnu funkciju.

Farmakodinamička svojstva

U raznih životinjskih vrsta, uključujući i čovjeka, pokazalo se da je sevofluran brzodjelujuće, nenadražujuće sredstvo. Primjena je povezana s glatkim, brzim gubitkom svijesti tijekom inhalacijskog uvođenja u anesteziju, te brzim oporavkom nakon prestanka davanja anestezije.

Uvođenje u anesteziju se postiže uz minimalne podražaje ili znakove iritacije gornjih dišnih putova, bez dokaza o prekomjernom izlučivanju unutar traheobronhalnog stabla i bez stimulacije središnjeg živčanog sustava. U pedijatrijskim ispitivanjima, uz uvođenje pomoću maske, incidencija kašljanja je bila statistički značajno manja sa sevofluranom u odnosu na halotan.

Kao i drugi potentni inhalacijski anestetici, sevofluran smanjuje respiratornu funkciju i krvni tlak na način ovisan o dozi.

I u pasa i u ljudi, adrenalinom induciran aritmogeni prag za sevofluran je bio usporediv s onime za izofluran, a veći od halotana. Ispitivanja u pasa su pokazala da sevofluran ne smanjuje kolateralnu perfuziju miokarda. U kliničkim ispitivanjima, incidencija ishemije i infarkta miokarda u bolesnika s rizikom od pojave ishemije miokarda bila je usporediva za sevofluran i izofluran.

Ispitivanja u životinja su pokazala da je "područni" protok krvi (npr. jetrena, bubrežna, moždana cirkulacija) dobro održan uz sevofluran. I u ispitivanjima na životinjama (psi, kunići) i u kliničkim ispitivanjima, promjene neurohemodinamike (intrakranijalni tlak, moždana cirkulacija/brzina cirkulacije, moždana metabolička stopa kisika i tlak moždane perfuzije) bile su usporedive za sevofluran i izofluran. Sevofluran ima minimalni učinak na IKT i održava odgovor na CO₂.

Sevofluran ne utječe na koncentracijsku sposobnost u bubrezima, čak i nakon produljene izloženosti anestetiku, do oko devet sati.

Minimalna alveolarna koncentracija (MAC)

Minimalna alveolarna koncentracija (MAC) je koncentracija pri kojoj se 50% ispitivane populacije ne pomakne u odgovoru na pojedinačni podražaj zarezivanja kože. Za MAC ekvivalente za sevofluran u raznim dobnim skupinama, vidjeti dio Doziranje i način primjene.

Utvrđeno je da MAC sevoflurana u kisiku iznosi 2,05% za odraslu osobu u dobi od 40 godina. Kao i kod drugih halogeniranih tvari, MAC opada s dobi i s dodavanjem dušikovog(II) oksida.

Kardiovaskularni učinci

Poput drugih inhalacijskih anestetika, sevofluran uzrokuje o dozi ovisnu depresiju kardiovaskularne funkcije. U jednom ispitivanju na dobrovoljcima povišenje koncentracije sevoflurana prouzrokovalo je smanjenje srednjeg arterijskog tlaka bez promjene srčane frekvencije. U tom ispitivanju sevofluran nije utjecao na koncentracije noradrenalina u plazmi.

Učinci na živčani sustav

U kliničkom razvojnom programu nisu zabilježeni napadaji.

U bolesnika s normalnim IKT, sevofluran ima minimalni učinak na IKT i ne mijenja bolesnikovu reakciju na CO₂. Međutim, sigurnost primjene sevoflurana u bolesnika s povišenim IKT nije istraživana. Zbog toga bolesnicima kod kojih postoji opasnost od povišenja IKT sevofluran se mora davati s oprezom uz odgovarajuće mjere za snižavanje IKT-a, kao što je primjerice hiperventilacija.

Pedijatrijska populacija

U pojedinim objavljenim ispitivanjima provedenima u djece primijećeni su negativni učinci na kognitivni razvoj djece koja su bila opetovano ili produljeno izlagana anestheticima u ranoj životnoj dobi (prije 4. godine života) u odnosu na djecu koja nisu bila izložena anestheticima. Ta su ispitivanja imala značajna ograničenja, pa nije jasno da li su opaženi učinci posljedica primjene anestetika/sedativa ili drugih faktora, poput kirurškog zahvata ili podležće osnovne bolesti.

Farmakokinetička svojstva

Topljivost

Zbog slabe topljivosti sevoflurana u krvi njegove alveolarne koncentracije ubrzano rastu nakon uvođenja i brzo opadaju nakon prekida inhalacije. To je potvrđeno kliničkim ispitivanjem u kojem su mjerene inhalirane koncentracije i koncentracije na kraju izdisaja (F_I i F_A). Vrijednost F_A/F_I (preuzimanje, wash-in) nakon 30 minuta sevoflurana bila je 0,85. Vrijednost F_A/F_{AO} (ispiranje, wash-out) nakon 5 minuta bila je 0,15.

Distribucija

Nije ispitan učinak sevoflurana na istiskivanje lijekova s proteina seruma i tkiva. Drugi fluorinirani hlapivi anestetici su pokazali istiskivanje lijekova s proteina seruma i tkiva *in vitro*, no klinički značaj ovoga nije poznat. Klinička ispitivanja nisu pokazala neželjene učinke primjene sevoflurana bolesnicima koji su uzimali lijekove koji se vežu u visokom stupnju i koji imaju mali volumen distribucije (npr. fenitoin).

Metabolizam

Brza eliminacija sevoflurana putem pluća smanjuje količinu anestetika dostupnu za metabolizam. U ljudskom se organizmu, posredstvom citokrom P450 izoenzima 2E1, manje od 5% apsorbiranog sevoflurana metabolizira u heksafluoroizopropanol (HFIP), uz oslobađanje anorganskog fluorida i ugljikova dioksida (ili fragmenta s jednim ugljikovim atomom). HFIP se potom brzo konjugira s glukuronskom kiselinom i izlučuje mokraćom. Nisu utvrđeni drugi metabolički putovi sevoflurana. On je jedini fluorinirani hlapivi anestetik koji se ne metabolizira u trifluoroacetatnu kiselinu.

Fluoridni ion

Na koncentracije fluoridnog iona utječu trajanje anestezije, koncentracija primijenjenog sevoflurana i sastav smjese plinova za anesteziju.

Barbiturati ne potiču defluorizaciju sevoflurana.

U Abbottovom kliničkom programu je oko 7% odraslih kojima je određivana koncentracija anorganskog fluorida imalo koncentracije veće od 50 μ M; kod niti jednog od ovih pojedinaca nije zabilježen značajan klinički učinak na funkciju bubrega (vidjeti dio Interakcije).

Inkompatibilnosti:

Pohrani li ga se u uobičajeno osvijetljenom prostoru, sevofluran je postojan. U prisutnosti jakih kiselina, ili pri povišenoj temperaturi, vidljivo se ne razgrađuje. Ne nagriza nehrđajući čelik, mesing, aluminij, niklani i kromirani mesing, odnosno slitinu bakra i berilija.

Pri doticaju udahnutih anestetika i apsorbensa CO₂, ostvarenog unutar uređaja za anesteziju, može doći do kemijske razgradnje. Upotrebljava li ga se sa svježim apsorbensima, kako stoji u naputku, razgradnja sevoflurana svedena je na najmanju moguću mjeru, te je produkte razgradnje ili posve nemoguće otkriti, ili im je koncentracija toliko niska da su netoksični. Razgradnju sevoflurana i susljedno stvaranje produkata razgradnje, pospješuju povišena temperatura apsorbensa, isušenost apsorbensa CO₂ (posebice onih koji sadrže kalijev hidroksid, npr. Baralyme[®]), povišena koncentracija sevoflurana i smanjen protok svježeg plina. Alkalna razgradnja sevoflurana odvija se na dva načina. Prvi je rezultat gubitka vodikova fluorida, što ishodi stvaranjem pentafluoroizopropanil fluorometil etera (PIFE; od engleskog *pentafluoroisopropanyl fluoromethyl ether*), poznatijeg kao spoj A. Drugi način razgradnje sevoflurana zbiva se samo u prisutnosti isušenog apsorbensa CO₂, i dovodi do njegova razlaganja na heksafluoroizopropanol (HFIP; od engleskog *hexafluoroisopropanol*) i formaldehid. HFIP nije aktivan, niti genotoksičan, brzo se glukuronira i izluči iz organizma, a toksičnost mu je usporediva s onom sevoflurana. Formaldehid nastaje i tijekom uobičajenih metaboličkih procesa. Ostvari li doticaj s izrazito isušenim apsorbensom, formaldehid se može dalje razgraditi na metanol i formijat. Ukoliko je temperatura povišena, prisutnost formijata može doprinijeti stvaranju ugljikova monoksida. Metanol može reagirati sa spojem A, i stvoriti metoksiadicijski produkt, spoj B. Spoj B može dalje gubiti HF, te se stvaraju spojevi C, D i E. Rabe li se izrazito isušeni apsorbeni, posebice oni koji sadrže kalijev hidroksid (npr. Baralyme[®]), može doći do stvaranja formaldehida, metanola, ugljikova monoksida, spoja A, a možda i nekog od njegovih produkata razgradnje, dakle spojeva B, C i D.

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran uz uporabu sustava punjenja projektiranih za primjenu s isparivačima za sevofluran, odnosno drugih pogodnih sustava punjenja.

Pri primjeni inhalacijskih anestetika ne smije se dopustiti isušivanje apsorbensa CO₂. Opisane su interakcije između nekih halogeniranih anestetika i osušeni apsorbensa CO₂ uz posljedično stvaranje ugljikova monoksida. Da bi se smanjio rizik od stvaranja ugljikova monoksida u inhalacijskom sustavu i mogućnost povišenja razina karboksihemoglobina, ne smije se dopustiti isušivanje apsorbensa CO₂. U rijetkim je slučajevima zabilježena pojava prekomjernog stvaranja topline, dima i/ili plamena u inhalacijskom sustavu tijekom primjene sevoflurana s osušeni apsorbensima CO₂. Ako liječnik posumnja da je apsorbens CO₂ osušen, treba ga odmah zamijeniti.