

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sevofluran Baxter para inhalata, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lijek sadrži 100% sevofluran.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para inhalata, tekućina.

Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Uvođenje i održavanje opće anestezije u odraslih bolesnika i djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Premedikaciju je potrebno odabrati sukladno individualnim potrebama bolesnika i prema procjeni anesteziologa.

Kirurška anestezija

Koncentracija sevoflurana koja se tijekom anestezije dovodi iz isparivača mora biti poznata. To se može postići tako da se upotrebljava isparivač posebno kalibriran za sevofluran.

Minimalne alveolarne koncentracije (MAC, od engl. *minimum alveolar concentration*) za sevofluran se smanjuju s dobi bolesnika i dodatkom dušikova oksida. U tablici su navedene prosječne vrijednosti MAC za različite dobne skupine.

Tablica 1 MAC vrijednosti za odrasle i pedijatrijske bolesnike ovisno o dobi		
Dob bolesnika (godine)	Sevofluran u kisiku	Sevofluran u 65% N ₂ O/35% O ₂
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 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 - <3 godine, korišten je 60% N ₂ O/40% O ₂ .		

Uvod u anesteziju

Doziranje se određuje individualno i titrira do željenog učinka ovisno o bolesnikovoj dobi i kliničkom stanju.

Prije inhalacije sevoflurana može se primijeniti barbiturat kratkog djelovanja ili neki drugi intravenski lijek za uvođenje u anesteziju.

Uvođenje u anesteziju sa sevofluranom može se postići ako se inhalira 0,5-1,0% sevoflurana u kisiku (O₂) s ili bez dodatka dušikova (I) oksida (N₂O), uz postupno povećavanje od 0,5-1,0% sevoflurana, do najviše 8% u odraslih i djece, sve dok se ne postigne željena dubina anestezije. U odraslih se bolesnika, udisanjem koncentracija sevoflurana do 5%, kirurška anestezija obično postiže za manje od dvije minute. U djece se, udisanjem koncentracija sevoflurana do 7%, kirurška anestezija obično postiže za manje od dvije minute.

Održavanje anestezije

Za održavanje kirurške anestezije obično su dovoljne koncentracije sevoflurana od 0,5-3% u O₂ s ili bez istodobne primjene N₂O.

Buđenje iz anestezije

Buđenje iz anestezije je općenito brzo kod uporabe sevoflurana. Stoga je moguća potreba za ranijom uporabom lijekova za suzbijanje boli.

Stariji bolesnici

MAC sevoflurana smanjuju se s porastom bolesnikove dobi. Prosječna koncentracija sevoflurana potrebna za postizanje MAC-a u bolesnika u dobi od 80 godina je približno 50% u odnosu na bolesnika u dobi od 20 godina.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti Tablicu 1 za MAC vrijednosti u pedijatrijskih bolesnika ovisno o dobi kada se koristi uz kisik, s ili bez istodobne primjene dušikova (I) oksida.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata genetska sklonost prema malignoj hipertermiji, odnosno sumnja na takvu sklonost.
- 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.

4.4. 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 uz obaveznu potpunu opremu za održavanje prohodnosti dišnih putova, umjetno disanje, davanje kisika i kardiovaskularno oživljavanje. U svih bolesnika koji su anestezirani sevofluranom moraju se konstantno pratiti parametri kao što su elektrokardiogram (EKG), krvni tlak, zasićenje kisikom i vrijednost ugljikovog dioksida (CO₂) u izdahnutom zraku. Koncentracija sevoflurana koja se dovodi iz isparivača mora biti točno poznata. Budući da se hlapljivi anestetici razlikuju u fizikalnim svojstvima, moraju se koristiti samo isparivači posebno kalibrirani za sevofluran. Primjena opće anestezije mora biti individualizirana sukladno odgovoru bolesnika. Stupanj hipotenzije i depresije disanja povećava se s povećanjem dubine anestezije.

Tijekom održavanja anestezije, povećanje koncentracije sevoflurana dovodi do o dozi ovisnog pada krvnog tlaka. Pretjeran pad krvnog tlaka može biti povezan s dubinom anestezije te se u takvim

slučajevima može ispraviti smanjenjem koncentracije sevoflurana. Budući da sevofluran nije topljiv u krvi, hemodinamičke promjene se mogu javiti puno češće nego s nekim ostalim hlapljivim anesteticiima. Oporavak nakon opće anestezije potrebno je pažljivo procijeniti prije nego li se bolesnike otpusti iz sobe za neposredni postanestetijski nadzor.

Buđenje iz anestezije je općenito brzo kod uporabe sevoflurana, pa je moguća potreba za ranijom uporabom lijekova za suzbijanje boli.

Iako se svijest obično vraća unutar nekoliko minuta nakon primjene sevoflurana, utjecaj na intelektualnu funkciju u razdoblju dva ili tri dana nakon anestezije nije ispitivan. Kao što je to slučaj i s drugim anesteticiima, moguće su manje promjene u raspoloženju tijekom nekoliko dana nakon anestezije (vidjeti dio 4.7.).

Bolesnici s koronarnom bolešću

Kao što je to slučaj sa svim anesteticiima, u bolesnika s koronarno-arterijskom bolešću važno je održavati hemodinamičku stabilnost kako bi se izbjegla ishemija miokarda.

Bolesnici koji se podvrgavaju anesteziji tijekom poroda

Oprez je potreban kada se sevofluran koristi za anesteziju tijekom poroda zbog njegovog relaksirajućeg učinka na uterus što može povećati rizik od krvarenja iz uterusa (vidjeti dio 4.6.).

Bolesnici koji se podvrgavaju neurokirurškim postupcima

Bolesnicima u kojih postoji rizik od povišenja intrakranijalnog tlaka, sevofluran je potrebno primjenjivati s oprezom uz uvođenje mjera za snižavanje intrakranijalnog tlaka kao što je hiperventilacija.

Napadaji

Zabilježeni su rijetki slučajevi napadaja nakon primjene sevoflurana.

Primjena sevoflurana povezana je s napadajima koji su se javili u djece i mlađih odraslih osoba kao i starijih odraslih osoba s ili bez postojećih čimbenika rizika. Nužna je klinička procjena prije primjene sevoflurana bolesnicima s rizikom od napadaja. U djece je potrebno ograničiti dubinu anestezije. Elektroencefalogram (EEG) može omogućiti optimalnu dozu sevoflurana i pomoći da se izbjegne razvoj napadaja u bolesnika s predispozicijom za napadaje (vidjeti dio 4.4. – Pedijatrijska populacija).

Bolesnici s ozljedom bubrega

Iako su podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja uz primjenu sa sporim protokom ograničeni, saznanja prikupljena od bolesnika kao i iz ispitivanja na životinjama ukazuju na postojanje mogućnosti ozljede bubrega, što se najviše pripisuje spoju A. Tijekom ispitivanja na životinjama i ljudima pokazalo se da primjena sevoflurana više od 2 MAC sata pri brzini protoka svježeg plina od <2 L/min može biti povezana s proteinurijom i glukozurijom. Vidjeti također dio 5.1.

Nije ustanovljena razina spoja A pri kojoj se može očekivati klinička nefrotoksičnost nakon izloženosti. Potrebno je uzeti u obzir sve navedene čimbenike o izloženosti spoju A u ljudi, osobito duljinu izlaganja, brzinu protoka svježeg plina i koncentraciju sevoflurana.

Potrebno je prilagoditi udahnutu koncentraciju sevoflurana i brzinu protoka svježeg plina kako bi se smanjilo izlaganje spoju A. Izlaganje sevofluranu ne smije prekoračiti 2 MAC sata pri brzinama protoka 1 do <2 L/min. Brzine protoka svježeg plina <1 L/min se ne preporučuju.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Sevofluran se mora primjenjivati uz oprez bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega (vrijednost brzine glomerularne filtracije (GFR) ≤ 60 ml/min); uz to je potrebno pratiti funkciju bubrega nakon operativnog zahvata.

Bolesnici s bolešću jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi blage, umjerene ili teške disfunkcije jetre ili hepatitisa nakon operativnog zahvata (s ili bez žutice). Potrebna je klinička procjena kod primjene sevoflurana bolesnicima s postojećim problemima s jetrom ili bolesnicima koji primaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju disfunkciju jetre. Bolesnicima koji su već imali ozljedu jetre, žuticu, vrućicu nepoznatog uzroka ili eozinofiliju nakon primjene drugih inhalacijskih anestetika, ne preporučuje se primjena sevoflurana ako je anesteziju moguće postići intravenskim lijekovima ili ako je moguće postići regionalnu anesteziju (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici s poremećajima mitohondrija

Potreban je oprez pri primjeni opće anestezije, uključujući sevofluran, bolesnicima s poremećajima mitohondrija.

Stanja kod bolesnika koja zahtijevaju razmatranje

S posebnom pozornošću mora se odrediti doziranje u hipovolemičnih, hipotenzivnih ili slabijih bolesnika ili bolesnika koji su hemodinamički kompromitirani, npr. zbog lijekova koji se istodobno primjenjuju.

Bolesnici koji su u relativno kratkom vremenskom razdoblju (manje od 3 mjeseca) bili višekratno izloženi halogeniranim ugljikovodicima, uključujući sevofluran, mogu imati povećani rizik od ozljede jetre.

Postoje izolirani izvještaji o prolongaciji QT-a koji su bili vrlo rijetko povezani s torsade de pointesom (u iznimnim slučajevima s fatalnim posljedicama). Potreban je oprez kad se sevofluran primjenjuje osjetljivim bolesnicima.

Maligna hipertermija

Snažni inhalacijski anestetici mogu u osjetljivih osoba izazvati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebu za kisikom i uzrokuje pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija. Prijavljeni su rijetki slučajevi maligne hipertermije nakon primjene sevoflurana (vidjeti također dio 4.8.). Na klinički sindrom ukazuje hiperkapnija, a može uključivati i rigidnost mišića, tahikardiju, tahipneju, cijanozu, aritmije i/ili nestabilan krvni tlak. Neki od ovih nespecifičnih znakova mogu se također javiti nakon blage anestezije, akutne hipoksije, hiperkapnije i hipovolemije. Postoje izvještaji o malignoj hipertermiji s fatalnim ishodom uz primjenu sevoflurana. Liječenje obuhvaća obustavljanje primjene uzročnih tvari (npr. sevoflurana), intravensku primjenu natrijeva dantrolena 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, prema mogućnosti potrebno je nadzirati i održavati protok mokraće.

Perioperativna hiperkalijemija

Primjena inhalacijskih anestetika bila je povezana s rijetkim slučajevima povišenja razina kalija u serumu što je rezultiralo srčanim aritmijama i smrću u pedijatrijskih bolesnika u razdoblju nakon operativnog zahvata. Vjerojatno su najpodložniji bolesnici s latentnom kao i s manifestnom neuromuskularnom bolešću, osobito Duchenneovom mišićnom distrofijom. U većini, ali ne u svim navedenim slučajevima, istodobno se primjenjivao sukcinilkolin. Ovi bolesnici su također iskusili

znatno povišenje razina kreatin kinaze u serumu, a u nekim slučajevima i promjene u sastavu mokraće s mioglobinurijom. Unatoč sličnosti s malignom hipertermijom, niti jedan od ovih bolesnika nije imao znakove ili simptome rigidnosti mišića ili hipermetaboličnog stanja. Preporučuje se rano i intenzivno liječenje hiperkalijemije i rezistentne aritmije, kao i daljnja procjena latentne neuromuskularne bolesti.

Zamjena isušenog CO₂ apsorbensa

Mogu se javiti egzotermičke reakcije između sevoflurana i CO₂ vapnenog apsorbensa kada se CO₂ vapneni apsorbens isuši, npr. nakon produljenog razdoblja primjene kao rezultat cirkuliranja suhog plina u boci s CO₂ vapnenim apsorbensom. Kod primjene sevoflurana opisani su rijetki slučajevi pojave velike topline, dima i/ili spontanog zapaljenja u uređaju za anesteziju, što se povezuje s uporabom isušenih apsorbensa, osobito onih koji sadrže kalijev hidroksid. Neuobičajeno kasni porast ili neočekivani pad koncentracije udahnutog sevoflurana u odnosu na vrijednost na koju je podešen isparivač mogu biti povezani s prekomjernim zagrijavanjem spremnika u kojem se nalazi apsorbens CO₂.

Do egzotermičke reakcije, razgradnje sevoflurana te stvaranja degradacijskih produkata može doći kada se CO₂ apsorbens isuši, npr. nakon produženog vremena cirkuliranja suhog plina unutar spremnika s CO₂ apsorbensom. Produkti razgradnje sevoflurana (metanol, formaldehid, ugljikov monoksid i spojevi A, B, C i D) uočeni su u eksperimentalnom uređaju za anesteziju gdje se koriste isušeni CO₂ apsorbens i najveća koncentracija sevoflurana (8%) tijekom dužeg vremena (≥2 sata). Koncentracije formaldehida uočene u uređaju za anesteziju (uz korištenje apsorbensa koji sadrže natrijev hidroksid) bile su u skladu s razinama za koje je poznato da uzrokuju blagu iritaciju disanja. Klinički značaj raspadnih produkata u ovom ekstremnom eksperimentalnom modelu nije poznat. Ako nadležni liječnik posumnja da bi CO₂ vapneni apsorbens mogao biti isušen, isti se mora zamijeniti prije primjene sevoflurana. Kod većine CO₂ vapnenih apsorbenata, isušenje ne mora nužno pratiti promjena boje indikatora. Zbog toga se mora imati na umu da izostanak promjene boje indikatora ne mora nužno značiti da ima dovoljno vlage u sustavu. CO₂ apsorbenzi moraju se redovito mijenjati neovisno o boji indikatora (vidjeti dio 6.6.).

Pedijatrijska populacija

Primjena sevoflurana povezana je s napadajima. Mnogi su se javili u djece i mlađih odraslih osoba počevši od dobi od 2 mjeseca, a većina ih nije imala predisponirajuće čimbenike rizika. Nužna je klinička procjena prije primjene sevoflurana bolesnicima s mogućim rizikom od napadaja (vidjeti dio 4.4. – Napadaji).

Rano buđenje u djece može biti povezano s uznemirenošću i nesuradnjom (u oko 25% djece podvrgnute anesteziji).

Zabilježeni su izolirani slučajevi ventrikularne aritmije u pedijatrijskih bolesnika s Pompeovom bolešću.

U djece koja su primila sevofluran za uvod u anesteziju su zabilježeni distonični pokreti, koji nestaju spontano bez liječenja. Uzrok, odnosno veza sa sevofluranom nije poznata.

Downov sindrom

Tijekom i nakon indukcije sevofluranom zabilježene su znatno veće učestalosti i stupnjevi bradikardije u djece s Downovim sindromom.

4.5. 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.

Ne-selektivni 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 anestheticima 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.

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

Dokazano je da je sevofluran siguran i učinkovit kada se primjenjuje istodobno s različitim lijekovima koji se često primjenjuju tijekom kirurških zahvata kao što su lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav, lijekovi koji djeluju na autonomni živčani sustav, relaksansi skeletnih mišića, antiinfektivni lijekovi uključujući aminoglikozide, hormoni i sintetički nadomjesci, krvni derivati i lijekovi za kardiovaskularni sustav, uključujući adrenalin.

Dušikov (I) oksid

Kao što je to slučaj i s drugim hlapljivim anestheticima, MAC sevoflurana se snižava kad se primjenjuje u kombinaciji s dušikovim (I) oksidom. Ekvivalent MAC-a se reducira za približno 50% u odraslih i približno 25% u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2. – Održavanje anestezije).

Neuromuskularni blokatori

Kao što je to slučaj i s drugim inhalacijskim anestheticima, sevofluran utječe na intenzitet i trajanje neuromuskularne blokade izazvane nedepolarizirajućim mišićnim relaksansima. Kada se koristi kao dopuna anesteziji s alfentanilom-N₂O, sevofluran pojačava neuromuskularnu blokadu induciranu pankuronijem, vekuronijem ili atrakurijem. Prilagodbe doziranja navedenih mišićnih relaksansa kad se primjenjuju sa sevofluranom slične su kao kod izoflurana. Nije ispitivan učinak sevoflurana na sukcinilkolin i trajanje depolarizirajuće neuromuskularne blokade.

Zbog smanjenja doziranja neuromuskularnih blokatora tijekom uvoda u anesteziju, može doći do odgode povoljnih uvjeta za endotrahealnu intubaciju ili neodgovarajućeg opuštanja mišića, jer pojačani učinak neuromuskularnih blokatora nastupa nekoliko minuta nakon početka primjene sevoflurana.

Od svih nedepolarizirajućih tvari interakcije su se ispitivale s vekuronijem, pankuronijem i atrakurijem. Ako nema propisanih smjernica potrebno je slijediti sljedeće preporuke: (1) ne smanjivati dozu nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa za endotrahealnu intubaciju; i (2) tijekom održavanja anestezije vjerojatno će biti potrebno smanjiti dozu nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa u odnosu na onu koja se koristi kod anestezije N₂O/opioid. Ovisno o živčanoj stimulaciji može biti potrebno primijeniti nadomjesne doze mišićnih relaksansa.

Benzodiazepini i opiodi

Za benzodiazepine i opijate se očekuje da smanjuju MAC sevofluranu na isti način kao i drugim inhalacijskim anestheticima. Primjena sevoflurana kompatibilna je s benzodiazepinima i opiodima koji se često koriste u kirurškoj praksi.

Opiodi poput fentanila, alfentanila i sufentanila kada se kombiniraju sa sevofluranom mogu sinergistički izazvati sniženje srčanih otkucaja, krvnog tlaka i brzine disanja.

Beta blokatori

Sevofluran može povećati negativne inotropne, kronotropne i dromotropne učinke beta blokatora (blokirajući kardiovaskularne mehanizme kompenzacije).

Adrenalin

Slično izofluranu, sevofluran povećava osjetljivost miokarda na aritmogeni učinak egzogeno primijenjenog adrenalina. Utvrđena granična doza adrenalina koja stvara višestruke ventrikularne aritmije iznosi 5 mikrograma po kg.

Induktori izoenzima CYP2E1

Lijekovi i tvari koje povećavaju aktivnost izoenzima CYP2E1 citokroma P450, kao što su izoniazid i alkohol, mogu povećati metabolizam sevoflurana i dovesti do značajnog porasta koncentracije fluorida u plazmi. Istodobna primjena sevoflurana i izoniazida može pojačati hepatotoksične učinke izoniazida.

Neizravni simpatomimetici

Kod istodobne primjene sevoflurana i neizravnih simpatomimetika (amfetamini, efedrin) postoji rizik od akutne hipertenzivne epizode.

Verapamil

Kod istodobne primjene verapamila i sevoflurana, uočeno je atrioventrikularno oštećenje provođenja impulsa.

Gospina trava

Zabilježena je teška hipotenzija i produljenje vremena buđenja nakon anestezije s halogeniranim inhalacijskim anestetikima u bolesnika koji su kroz duže vrijeme uzimali gospinu travu.

Barbiturati

Primjena sevoflurana kompatibilna je s barbituratima, propofolom i drugim intravenskim anestetikima koji se često koriste. Nakon intravenske primjene anestetika mogu biti potrebne niže koncentracije sevoflurana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sevoflurana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.); stoga se sevofluran smije primjenjivati tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju samo u slučaju krajnje potrebe.

Porod

U kliničkom ispitivanju dokazana je sigurnost primjene sevoflurana i za majku i za dijete kad se koristio za anesteziju tijekom carskog reza. Sigurnost primjene sevoflurana tijekom poroda i poroda vaginalnim putem nije istražena.

Oprez je potreban kada se sevofluran koristi za anesteziju tijekom poroda zbog njegovog relaksirajućeg učinka na uterus što može povećati rizik od krvarenja iz uterusa.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sevofluran u majčino mlijeko. Potreban je oprez kad se sevofluran primjenjuje dojiljama.

Zbog nedostatka 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

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Nema podataka o učincima na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da obavljanje nekih radnji koje zahtijevaju mentalnu budnost, kao što je upravljanje motornim vozilima ili opasnim strojevima može biti otežano neko vrijeme nakon opće anestezije (vidjeti dio 4.4.). Bolesnici ne smiju upravljati vozilima nakon anestezije sevofluranom u vremenskom razdoblju koje odredi anesteziolog.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Poput svih potentnih inhalacijskih anestetika, sevofluran može izazvati o dozi ovisnu kardio-respiratornu depresiju. Nuspojave su uglavnom blagog do umjerenog intenziteta i prolaznog karaktera. Mučnina i povraćanje kao česti simptomi nakon operativnog zahvata i opće anestezije, prijavljene su u postoperativnom razdoblju, a može ih prouzrokovati inhalacijski anestetik, drugi lijekovi koji se primjenjuju za vrijeme operacije i poslije nje te bolesnikove reakcije na sam operativni zahvat.

Najčešće prijavljene nuspojave su bile:

U odraslih bolesnika: hipotenzija, mučnina i povraćanje;

U starijih bolesnika: bradikardija, hipotenzija i mučnina; i

U pedijatrijskih bolesnika: agitacija, kašalj, povraćanje i mučnina.

Tablični sažetak nuspojava

Sve reakcije koje su barem vjerojatno povezane s primjenom sevoflurana tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u niže navedenoj tablici po MedDRA klasifikaciji organskih sustava, željenom pojmu i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: 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 temelje se na spontanijim prijavama iz populacije s nepoznatim stopom izloženosti lijeku. Stoga nije moguće procijeniti pravu učestalost nuspojava te je njihova učestalost klasificirana kao „nepoznato“. Vrsta, težina i učestalost nuspojava u bolesnika izloženih sevofluranu tijekom kliničkih ispitivanja mogla se usporediti s nuspojavama u bolesnika koji su koristili referentni lijek.

Podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Sažetak najčešćih nuspojava zabilježenih tijekom kliničkih ispitivanja sevoflurana i nakon stavljanja u promet		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktička reakcija ¹ anafilaktoidna reakcija preosjetljivost ¹

Psihijatrijski poremećaji	vrlo često manje često nepoznato	agitacija konfuzija delirij
Poremećaji živčanog sustava	često nepoznato	somnolencija omaglica glavobolja konvulzija ^{2 3} distonija povišeni intrakranijalni tlak
Srčani poremećaji	vrlo često često manje često nepoznato	bradikardija tahikardija potpuni atrioventrikularni blok, srčane aritmije (uključujući ventrikularne aritmije), fibrilacija atrija, ekstrasistole (ventrikularna, supra-ventrikularna, bigeminija) srčani arest ⁴ fibrilacija ventrikula torsades de pointes ventrikularna tahikardija prolongacija QT-a u elektrokardiogramu
Krvožilni poremećaji	vrlo često često	hipotenzija hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često često manje često nepoznato	kašalj poremećaj disanja depresija disanja laringospazam opstrukcija dišnih putova apneja astma hipoksija bronhospazam dispneja ¹ piskanje ¹ zadržavanje disanja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često često nepoznato	mučnina povraćanje pretjerano izlučivanje slina pankreatitis

Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato	hiperkalijemija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nepoznato	rigidnost mišića
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	hepatitis ^{1 2} zatajenje jetre ^{1 2} nekroza jetre ^{1 2} žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	nepoznato	tubulointersticijski nefritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	kontaktni dermatitis ¹ pruritus osip ¹ oticanje lica ¹ urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	zimica pireksija
	nepoznato	nelagoda u prsištu ¹ maligna hipertermija ^{1 2} edem
Pretrage	često	poremećaj glukoze u krvi poremećen nalaz funkcije jetre ⁵ poremećen broj bijelih krvnih stanica povećanje fluorida u krvi ¹
	manje često	povećanje kreatinina u serumu
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	hipotermija

¹ Vidjeti dio 4.8. – Opis odabranih nuspojava.

² Vidjeti dio 4.4.

³ Vidjeti dio 4.8. – Pedijatrijska populacija.

⁴ Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi srčanog aresta u uvjetima gdje je primjenjivan sevofluran.

⁵ Zabilježeni su povremeni slučajevi prolaznih promjena u nalazima funkcije jetre nakon primjene sevoflurana i sličnih lijekova.

Opis odabranih nuspojava

Za vrijeme i nakon anestezije sevofluranom može doći do prolaznog povišenja razina anorganskog fluorida u serumu. Općenito su koncentracije anorganskog fluorida najviše unutar dva sata od završetka anestezije sevofluranom, a u roku od 48 sati vraćaju se na razine prije operativnog zahvata. U kliničkim ispitivanjima povišene koncentracije fluorida nisu bile povezane s oštećenjem funkcije bubrega.

Postoje rijetki izvještaji o hepatitisu nakon operacije. Osim toga, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi zatajenja jetre i nekroze jetre povezani s primjenom potentnih hlapljivih anestetika uključujući sevofluran. Međutim, ne može se sa sigurnošću utvrditi stvarna incidencija i povezanost sevoflurana s navedenim događajima (vidjeti dio 4.4.).

Postoje rijetki izvještaji o preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis, osip, dispneju, piskanje, nelagodu u prsištu, oticanje lica, edem očnog kapka, eritem, urtikariju, svrbež, bronhospazam,

anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije) koja se osobito dovodi u vezu s dugotrajnom profesionalnom izloženosti inhalacijskim anestheticima uključujući sevofluran.

Snažni inhalacijski anestetici mogu u osjetljivih osoba izazvati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebu za kisikom i uzrokuje pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Primjena sevoflurana povezana je s napadajima. Mnogi su se javili u djece i mladih odraslih osoba počevši od dobi od 2 mjeseca, a većina ih nije imala predisponirajuće čimbenike rizika. U nekoliko slučajeva zabilježeno je da nije bilo istodobne primjene drugih lijekova, a u jednom slučaju napadaj je potvrđen elektroencefalografijom (EEG). Premda su većina zabilježenih napadaja bili pojedinačni slučajevi koji su se povukli spontano ili nakon liječenja, zabilježeni su i slučajevi višestrukih napadaja. Napadaji su se javljali tijekom ili nedugo nakon indukcije sevofluranom, tijekom buđenja iz anestezije i tijekom post operativnog oporavka sve do dan nakon završetka anestezije. Nužna je klinička procjena prije primjene sevoflurana bolesnicima s mogućim rizikom od napadaja (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja su depresija disanja i cirkulatorna insuficijencija.

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti sljedeće mjere: obustaviti primjenu sevoflurana, održavati prohodnost dišnih putova i uspostaviti disanje uz potpomognutu ventilaciju s dodatkom čistog kisika te održavati zadovoljavajuću kardiovaskularnu funkciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: opći anestetici, halogenirani ugljikovodici, ATK oznaka: N01AB08

Sevofluran je halogenirani metilni izopropilni eter, inhalacijski anestetik koji stvara brzu indukciju i fazu oporavka. MAC (minimalna alveolarna koncentracija) ovisi o dobi (vidjeti dio 4.2.).

Sevofluran dovodi do gubitka svijesti, reverzibilnog prestanka boli i motoričke aktivnosti, smanjenja autonomnih refleksa, respiratorne i kardiovaskularne depresije. Ovi učinci ovise o dozi.

Sevofluran ima nizak koeficijent krv/raspodjela plina (0,65) što ide u prilog brzom oporavku od anestezije.

Kardiovaskularni učinci: sevofluran može proizvesti o koncentraciji ovisno sniženje krvnog tlaka. Sevofluran povećava osjetljivost miokarda na aritmogeni učinak egzogeno primijenjenog adrenalina. Ova senzitivacija je slična onoj uzrokovanoj primjeni izoflurana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Zbog slabe topljivosti sevoflurana u krvi i tkivu, njegove alveolarne koncentracije ubrzano rastu nakon uvođenja anestetika i jednako brzo opadaju nakon prekida inhalacije.

U ljudskom organizmu se manje od 5% apsorbiranog sevoflurana metabolizira u jetri uz stvaranje heksafluoroizopropanola (HFIP) i oslobađanje anorganskog fluorida te ugljikova dioksida (ili fragmenta s jednim ugljikovim atomom). Jednom stvoreni HFIP se brzo konjugira s glukuronskom kiselinom i izlučuje mokraćom.

Brza i opsežna eliminacija sevoflurana putem pluća smanjuje njegovu količinu koja se može metabolizirati. Barbiturati ne induciraju metabolizam sevoflurana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o toksičnosti sevoflurana nakon jednostruke i višestruke doze sevoflurana nisu pokazali toksičnost za bilo koji organ.

Ispitivanja reproduktivne sposobnosti:

Ispitivanja plodnosti provedena na štakorima pokazala su smanjenje implantacije i učestalosti trudnoće nakon ponovljenih izlaganja dozama anestetika. Ispitivanja toksičnosti tijekom razvoja ploda nisu pokazala teratogene učinke u štakora i zečeva. Koncentracije anestetika niže od razine koja izaziva anesteziju, tijekom perinatalne faze u štakora, dovele su do produljenja trudnoće.

Ispitivanje na štakorima pokazalo je smanjenu pokretljivost i koncentraciju spermija kao i učestalu degeneraciju testisa nakon dugotrajnog izlaganja sevofluranu (1 MAC inhalacije sevoflurana tijekom 7 do 14 dana) u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući na primatima), u dozama koje rezultiraju laganom do umjerenom anestezijom, pokazuju da primjena anestetičkih tvari tijekom razdoblja ubrzanog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultira gubitkom stanica u mozgu koji se razvija, a to može biti povezano s dugotrajnim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj tih nekliničkih nalaza nije poznat.

Iscrpna *in vitro* i *in vivo* ispitivanja mutagenih učinaka sevoflurana pokazala su negativne rezultate. Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena.

Učinci na cirkulacijsku funkciju i iskorištenje kisika: Rezultati ispitivanja provedenih na psima pokazuju da sevofluran ne uzrokuje tzv. koronarni sindrom krađe krvi (engl. *coronary steal syndrome*) i ne pogoršava postojeću ishemijsku miokarda. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je bubrežna i jetrena cirkulacija dobro održana tijekom primjene sevoflurana.

Sevofluran smanjuje moždano metaboliziranje kisika (engl. *cerebral metabolic rate for oxygen – CMRO₂*) na način sličan izofluranu. Pri koncentracijama od oko 2,0 MAC-a zapaža se približno 50%-tno smanjenje CMRO₂. Ispitivanja na životinjama pokazala su da sevofluran nema značajnijeg utjecaja na moždanu cirkulaciju.

Učinci sevoflurana na središnji živčani sustav: U životinja sevofluran značajno smanjuje elektroencefalografsku (EEG) moždanu aktivnost slično ekvipotentnim dozama izoflurana. Nema podataka o tome da je primjena sevoflurana praćena epileptiformnim aktivnostima tijekom normokapnije ili hipokapnije. Za razliku od enflurana, pokušaji da se ritmičkim zvučnim podražajima izazovu epileptiformne promjene u EEG-u tijekom hipokapnije dali su negativne rezultate.

Spoj A: Spoj A je degradacijski produkt sevoflurana koji nastaje nakon doticaja s apsorbensima CO₂. Njegova koncentracija povećava se uslijed povišenja temperature apsorbensa, povišenja koncentracije sevoflurana i smanjenja brzine protoka svježeg plina.

Ispitivanja na štakorima pokazala su reverzibilnu nefrotoksičnost (nekroza pojedinačnih proksimalnih tubularnih stanica) ovisnu o dozi i vremenu izlaganja. Nefrotoksičnosti u štakora dokazana je pri koncentracijama od 25-50 ppm nakon izlaganja od 6-12 sati. Nije poznato koliko su rezultati tih ispitivanja značajni za primjenu u ljudi.

U kliničkim ispitivanjima, najveća koncentracija spoja A (uz korištenje soda vapna kao CO₂ apsorbensa u uređaju za anesteziju) iznosila je 15 ppm u djece i 32 ppm u odraslih. Kod sustava koji

koriste barijevo vapno kao CO₂ apsorbens, pronađene su koncentracije do 61 ppm. Premda su iskustva s anestezijom niskog protoka ograničena, do danas nema dokaza da spoj A uzrokuje oštećenje bubrega.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Ne sadrži pomoćne tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

U kliničkoj praksi, pri neposrednom doticaju s apsorbensima CO₂ u uređajima za anesteziju može doći do kemijske razgradnje sevoflurana. Stvaranje produkata razgradnje odvija se u prisutnosti jake baze (kalijev hidroksid, KOH i/ili natrijev hidroksid, NaOH) pri čemu dolazi do gubitka vodikovog fluorida iz molekule sevoflurana uz nastajanje malih količina spoja A (pentafluoroizopropenil-fluorometil-eter, PIFE) i spoja B (pentafluorometoksiizopropil-fluorometil-eter, PMFE) u tragovima. Interakcija s apsorbensima CO₂ nije svojstvena samo sevofluranu. Upotrebljava li ga se sa svježim apsorbensima (vidjeti dio 4.4. – Zamjena isušenog CO₂ apsorbensa) 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. Nije potrebna prilagodba doze ili promjena kliničke prakse kada se koriste uređaji za anesteziju kao što su sustavi za povratno udisanje (engl. *rebreathing systems*).

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijske boce od 250 ml, obložene zaštitnim lakom od epoksifenolne smole s unutrašnje strane. Boce su zatvorene:

- plastičnim zatvaračem s navojem obloženim politetrafluoretilenom (PTFE) s unutrašnje strane ili
- integriranim ventilom s navojem koji se sastoji od sljedećih komponenti koje su u doticaju s lijekom: nehrđajućeg čelika, najlona, kopolimera etilen-propilena (EPDM) i polietilena.

Veličine pakiranja su 1 ili 6 boca/bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sevofluran se smije primjenjivati samo pomoću isparivača posebno kalibriranih za sevofluran. Punjenje se odvija izravno iz boce preko pričvršćenog ventila ili, u slučaju kada boca/bočica nema pričvršćen ventil, uz uporabu prikladnog nastavka projektiranog specifično za primjenu s isparivačima za sevofluran. Za primjenu se smiju koristiti samo isparivači za koje je dokazano da su kompatibilni s ovim lijekom. Pokazalo se da je sevofluran podložan razgradnji i u prisutnosti jakih Lewisovih kiselina koje se mogu pojaviti na metalnim ili staklenim površinama kod loših uvjeta te se zbog toga mora izbjegavati korištenje isparivača koji sadrže takve jake Lewisove kiseline ili na kojima se one mogu stvoriti pod uvjetima normalnog rada.

Apsorbensi CO₂ se ne smiju osušiti tijekom primjene inhalacijskih anestetika. Ako postoji sumnja da se apsorbens CO₂ osušio, isti mora biti zamijenjen (vidjeti dio 4.4. – Zamjena isušenog CO₂ apsorbensa).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-196335635

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. travnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.06.2024.