

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sojourn, para inhalata, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lijek sadrži 250 ml sevoflurana.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para inhalata, tekućina.

Sojourn je bistra, bezbojna, nezapaljiva i hlapljiva tekućina. Primjenjuje se inhalacijom raspršene tekućine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sojourn je indiciran za uvođenje i održavanje opće anestezije u odraslih bolesnika i djece pri bolničkim i ambulantnim kirurškim zahvatima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Kirurška anestezija

Kako bi se mogla točno kontrolirati količina primljenog anestetika, potrebno je koristiti posebno kalibrirane raspršivače za sevofluran.

Minimalne alveolarne koncentracije (MAC) za sevofluran se smanjuju s dobi bolesnika i dodatkom dušikova(I) 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% N ₂ O/ 35% O ₂
0-1 mjesec*	3,3%	2,0%**
1-<6 mjeseci	3,0%	
6 mjeseci -<3 godine	2,8%	
3-12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* 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 koncentracije 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 4.5).

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 **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom.**

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

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

Preosjetljivost na 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. Odmah mora biti dostupna i oprema za održavanje prohodnosti dišnih putova, umjetno disanje, davanje kisika i kardiovaskularno oživljavanje.

Koncentracija sevoflurana koja dolazi iz raspršivača tijekom anestezije 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 4.8).

Bolesnici pri opetovanom izlaganju halogeniranim ugljikovodičnim anestheticima, uključujući sevofluran, pogotovo u relativno kratkom razdoblju (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 natrijeva dantrolena (za dodatne informacije pogledajte dostupne podatke za lijek čija aktivna supstanca je dantrolen) 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 normaliziranje poremećaja 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 razine kalija u serumu koji su doveli do srčanih aritmija i smrti u djece tijekom postoperativnog razdoblja. Vjerojatno su najpodložniji bolesnici s latentnom, kao i manifestnom neuromuskularnom bolešću, posebice bolesnici s Duchenne-ovom 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 dio 4.6).

Oporavak nakon opće anestezije mora se 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 4.7). Brzo buđenje iz anestezije može biti kod pedijatrijskih bolesnika povezano s agitacijom i nedostatkom suradljivosti (u oko 25 % slučajeva).

Zamjena dehidriranih CO₂ apsorbensa

Zabilježeni su rijetki slučajevi pojave izrazite topline, dima i/ili spontanog zapaljenja u uređaju za anesteziju za vrijeme istodobne uporabe sevoflurana s dehidriranim CO₂ apsorbensima, posebno onima koji sadrže kalcijev 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 spremnik 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 apsorbens CO₂ i maksimalnu koncentraciju sevoflurana (8%) kroz duže vrijeme (>2 sata). Zabilježene koncentracije formaldehida u respiratornom krugu anestezije (koristeći apsorbens 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 apsorbens 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 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 4.8).

Primjena sevoflurana povezana je s pojavom napadaja kako kod djece i mlađih 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 osoba s predispozicijom za napadaje.

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 gore Napadaji i dio 4.8).

Zabilježeni su distonički pokreti kod djece (vidjeti dio 4.8).

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.

Sevofluran se pokazao sigurnim i učinkovitim kada se primjenjuje istodobno sa širokim rasponom lijekova koji se uobičajeno primjenjuju u kirurškim situacijama, kao što su centralno djelujući lijekovi, lijekovi s učinkom na autonomni sustav, relaksansi skeletnih mišića, antimikrobni lijekovi, 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 5.2). 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 očekuje se 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 4.2).

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 odgoditi 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).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Nema prikladnih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica, stoga se sevofluran smije koristiti za vrijeme trudnoće samo ako je izričito indiciran.

Porodaj

U kliničkom je ispitivanju 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 nedostatka podataka o iskustvu kod dojilja, dojilje je potrebnosavjetovati da izostave dojenje 48 sati nakon primjene sevoflurana i da odbace mlijeko nastalo u tom periodu.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Sojourn 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 4.4).

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

4.8. 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, mučnina i povraćanje

Tablični prikaz nuspojava

Sve nuspojave, koje su bile barem moguće povezane sa sevofluranom i koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima 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 (>1 / 10) ; često (>1 / 100 i <1 / 10); manje često (> 1 / 1000 i < 1 / 100); rijetko (> 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 i učestalost je nepoznata. 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 često nepoznato	agitacija delirij

poremećaji živčanog sustava	često	somnolencija omaglica glavobolja
	nepoznato	konvulzije (vidjeti dio 4.4. i dolje Pedijatrijska populacija) distonija

srčani poremećaji	vrlo često često manje često nepoznato	bradikardija tahikardija kompletni AV blok arest srca**, produženje QT – intervala povezano s <i>torsade de pointes</i>
krvožilni poremećaji	vrlo često često	hipotenzija hipertenzija
poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često često nepoznato	kašalj poremećaj dišnog sustava laringospazam bronhospazam dispneja* piskanje*
poremećaji probavnog sustava	vrlo često često	mučnina povraćanje hipersekrecija sline
poremećaji jetre i žuči	nepoznato	hepatitis* (vidjeti dio 4.4) zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4.) nekroza jetre* (vidjeti dio 4.4)
poremećaj kože i potkožnog tkiva	nepoznato	svrbež osip* urtikarija kontaktni dermatitis* oticanje lica*
opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često nepoznato	zimica pireksija maligna hipertermija (vidjeti dio 4.4) nelagoda u prsištu*
pretrage	često	abnormalna razina glukoze u krvi abnormalan test funkcije jetre*** abnormalan broj leukocita povišena razina fluorida**
ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	hipotermija

* vidjeti u nastavku: Opis odabranih nuspojava

** slučajevi aresta srca su vrlo rijetko prijavljivani tijekom primjene sevoflurana

*** povremeni događaji prolaznih promjena testova funkcije jetre koji su prijavljivani sa sevofluranom i referentnom supstancom.

Opis odabranih nuspojava

Prolazno povišenje razine anorganskog fluorida u serumu može se dogoditi tijekom i nakon anestezije sevofluranom. Koncentracije anorganskog fluorida obično dosegnu vršnu razinu unutar 2 sata od završetka anestezije sevofluranom i vrate se unutar 48 sati na razinu prije zahvata. U kliničkim ispitivanjima, povišene koncentracije fluorida nisu bile povezane s oštećenjem funkcije burega.

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 4.4).

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 izloženošću inhalacijskim anestetima, 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 4.4).

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 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. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opći anestetici, halogenirani ugljikovodici; ATK oznaka: N01AB08

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 ishemijske i infarkta miokarda u bolesnika s rizikom od pojave ishemijske miokarda bila je usporediva za sevofluran i izofluran.

Ispitivanja u životinja su pokazala da je „područni“ protok krvi (npr. jetreni, bubrežni, moždani) 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 4.2.

Utvrđeno je da MAC sevoflurana u kisiku 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 anesticima u ranoj životnoj dobi (prije 4. godine života) u odnosu na djecu koja nisu bila izložena anesticima. 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 podležeće osnovne bolesti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Topljivost

Zbog slabe topljivosti sevoflurana u krvi i 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 trifluoroctenu kiselinu.

Fluoridni ion

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

Barbiturati ne potiču defluorizaciju sevoflurana.

U 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 4.5).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primata) u kojima su se primjenjivale doze koje su rezultirale blagom do umjerenom anestezijom pokazala su da je primjena anestetika tijekom razdoblja brzog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultirala gubitkom stanica u mozgu koji se razvija, što se može povezati s dugotrajnim kognitivnim poremećajima. Klinička značajnost ovih nekliničkih podataka nije poznata.

Sevofluran ima nizak stupanj akutne toksičnosti u štakora, miševa, kunića, pasa i majmuna. Uvođenje u anesteziju bilo je glatko i brzo, bez opiranja, znakova hvatanja zraka ili drugih neželjenih reakcija. Uzrok smrti nakon izloženosti letalnim koncentracijama bio je zastoj disanja. Izloženost nije bila povezana s toksičnošću za neki specifični organ ili razvojem toksičnosti u laboratorijskih životinja.

Fischer 344 štakori su anestezirani u roku 2 do 3 minute od početka uvođenja sevoflurana (1,4%) pa sve do 10 sati. Nakon primjene nisu uočeni funkcionalni ili morfološki nedostaci.

U drugom ispitivanju reprodukcije, Segment 1, sevofluran nije imao značajnijih učinaka na muške ili ženske reproduktivne sposobnosti pri izloženosti koncentracijama do 1,0 MAC (2,2%). Segment II i III ispitivanja u štakora ukazuju da sevofluran nije selektivno toksično sredstvo za razvoj.

Spoj A

Kod Wistar štakora LC_{50} Spoja A je bila 1050 do 1090 ppm u životinja izloženih 1 sat te 400 do 420 ppm u životinja izloženih 3 sata (medijani letalnih koncentracija bili su oko 1070, odnosno 330 do 490 ppm). U štakora izloženih 30, 60 ili 120 ppm Spoja A u 8-tjednom ispitivanju kronične toksičnosti (24 izlaganja, 3 sata/izlaganju) nisu opaženi znakovi toksičnosti, osim gubitka tjelesne težine ženki na zadnji dan ispitivanja.

Sprague-Dawley štakori su primali Spoj A samo inhalacijom preko nosa u otvorenom sustavu (25, 50, 100 ili 200 ppm - 0,0025 do 0,02%) Spoja A. Kontrolne skupine su bile izložene zraku. Granica kod koje su zabilježene reverzibilne promjene kliničkih i mokraćnih parametara indikativnih za bubrežne promjene (o koncentraciji ovisno povećanje dušika iz ureje u krvi (BUN – *engl. Blood Urea Nitrogen*), kreatinina, glukoze, omjera protein/kreatinin i omjera N-acetilglukozamidaza/kreatinin) bila je 114 ppm Spoja A. Sve histološke lezije bile su reverzibilne.

S obzirom da je unos inhalacijskih tvari u malih glodavaca bitno veći nego u ljudi, veće razine lijeka, Spoja A (produkt razgradnje sevoflurana) ili 2-brom-2-klor-1,1-difluoroetilena (BCDFE-produkt razgradnje/metabolit halotana) mogu se očekivati u glodavaca. Također, aktivnost ključnog enzima (β -liaza) uključenog u nefrotoksičnost haloalkena je 10 puta veća u štakora nego u ljudi.

Zabilježen je porast koncentracije Spoja A s porastom temperature apsorbensa, koncentracije sevoflurana i s opadanjem brzine protoka svježeg plina. Zabilježeno je da koncentracija Spoja A značajno raste s produženom dehidracijom CO_2 apsorbensa Baralyme. U kliničkom okruženju, najveća koncentracija Spoja A u krugu anestezije sa „soda-lime“ kao CO_2 apsorbensom bila je 15 ppm u djece i 32 ppm kod odraslih. No, u bolesnika koji su bili spojeni na sustave s CO_2 apsorbensom Baralyme, zabilježene su koncentracije do 61 ppm. Razina Spoja A kod koje dolazi do toksičnosti u ljudi nije poznata. Iako je izloženost sevofluranu u sustavima niskog protoka ograničena, nema dokaza o disfunkciji bubrega koja se može pripisati Spoju A.

Spoj B

U kliničkom okruženju, koncentracija Spoja B izmjerena u krugu anestezije nije prešla 1,5 ppm. Inhalacijska izloženost Spoju B u koncentracijama do 2400 ppm (0,24%) u trajanju od 3 sata nije prouzročila neželjene učinke na bubrežne parametre ili histologiju tkiva u Wistar štakora.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogeneze nisu provedena. Ames testom nisu zabilježeni mutageni učinci, niti su inducirane kromosomske aberacije u kulturi stanica sisavaca.

Ispitivanja u životinja pokazala su da je bubrežna i jetrena cirkulacija dobro održana tijekom anestezije sevofluranom.

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

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.

U ispitivanjima kod štakora Spoj A bio je minimalno nefrotoksičan pri koncentracijama od 50 do 114 ppm tijekom 3 sata. Nefrotoksičnost se očitovala povremenim i pojedinačnim nekrozama proksimalnih tubularnih stanica. Mehanizam bubrežne toksičnosti u štakora nije razjašnjen i nije poznato koliko su rezultati tih pokusa značajni za primjenu u ljudi. Pretpostavlja se da bi prag nefrotoksičnosti Spoja A u ljudi mogao biti pri koncentracijama od 150 do 200 ppm. Koncentracije Spoja A izmjerene u uobičajenoj kliničkoj praksi uz uporabu Soda lime kao apsorbensa CO₂ kreću se oko 19 ppm za odrasle osobe (najviše 32 ppm).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 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 kalcijev 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 pentafluoropropanil 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 njegovog razlaganja na heksa fluorizopropanol (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 doprinjeti stvaranju ugljičnog monoksida. Metanol može reagirati sa Spojem A, i stvoriti metoksi-adicijski produkt, Spoj B. Spoj B može dalje gubiti HF, te se stvaraju Spojevi C, D i E. Rabe li se izrazito isušeni apsorbenzi, posebice oni koji sadrže kalcijev hidroksid (npr Baralyme), može doći do stvaranja formaldehida, metanola, ugljičnog monokssida, Spoja A, a možda i nekog od njegovih produkata razgradnje, dakle Spojeva B,C, D i E.

6.3. Rok valjanosti

5 godina za boce s zatvaračem s navojem.

3 godine za boce s integriranim adapterom (višekomponentni zatvarač).

Nakon otvaranja, sadržaj boce treba upotrijebiti u roku od 8 tjedana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja / spremnika

250 ml tekućine u smeđoj staklenoj boci (sa ili bez vanjskog PVC premaza) sa dvokomponentnim zatvaračem, sa žutim LDPE prstenom.

ILI

250 ml tekućine u smeđoj staklenoj boci (sa ili bez vanjskog PVC premaza) sa integriranim višekomponentnim zatvaračem, sa aluminijskim prstenom.

1 ili 6 boca u kutiji.

6.6. 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 isušenih apsorbensa CO₂ uz posljedično stvaranje ugljikova monoksida. Da bi se smanjio rizik od stvaranja ugljikova monoksida u inhalacijskoim 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 osušanim apsorbensima CO₂. Ako liječnik posumnja da je apsorbens CO₂ osušen, treba ga odmah zamijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (ground floor)

2252 TR Voorschoten

Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-382308710

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. studeni 2011.

Datum posljednje obnove: 15. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. studenoga 2021.