

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sevoflurane Baxter 100%, tekutina k inhalaci parou

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sevofluranum 100%

Pomocná látka se známým účinkem:

Žádná

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Tekutina k inhalaci parou

Popis přípravku: Čirá, bezbarvá tekutina

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Úvod a vedení celkové anestezie u dospělých a dětí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Premedikace má být zvolena s ohledem na potřeby konkrétního pacienta a uvážení anesteziologa.

Anestezie v chirurgii

Koncentrace sevofluranu podaného inhalátorem má být v průběhu anestezie známa. To se může zajistit použitím inhalátoru kalibrovaného specificky pro sevofluran.

Úvod do anestezie

Dávkování musí být individualizováno a titrováno pro dosažení požadovaného účinku s ohledem na věk a klinický stav pacienta.

Lze podat krátkodobě působící barbituráty nebo jiné intravenózní indukční látky s následným inhalačním podáním sevofluranu.

Úvod do anestezie sevofluranem lze dosáhnout inhalací 0,5 – 1,0 % sevofluranu ve směsi s kyslíkem (O₂) s nebo bez oxidu dusného (N₂O), se zvyšováním koncentrace v krocích po 0,5 – 1,0 % sevofluranu až do maximální hodnoty 8 % u dospělých a dětí do dosažení požadované hloubky anestezie.

U dospělých obvykle vyvolá inhalovaná koncentrace až 5 % sevofluranu chirurgickou anestezii za méně než dvě minuty. U dětí obvykle vyvolá inhalovaná koncentrace až 7 % sevofluranu chirurgickou anestezii za méně než dvě minuty.

Vedení anestezie

Chirurgickou úroveň anestezie je možné udržovat inhalací 0,5 – 3 % sevofluranu v O₂ s nebo bez současného použití N₂O.

Tabulka 1		
MAC (minimální alveolární koncentrace) hodnoty pro dospělé a dětské pacienty vzhledem k věku		
Věk pacienta (roky)	Sevofluran v kyslíku	Sevofluran v 65% N₂O/35%O₂
0 - 1 měsíců *	3,3%	
1 - < 6 měsíců	3,0%	
6 měsíců - < 3 roky	2,8%	2,0% @
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Novorozenci narození v termínu. MAC nebyly určovány pro nedonošené děti.
 @ Pro pediatrické pacienty ve věku 1 - <3 let byla použita směs 60% N₂O/40% O₂.

Probuzení z narkózy

Čas potřebný k probuzení z narkózy sevofluranem je obecně krátký. Proto mohou pacienti dříve potřebovat léky tlumící pooperační bolest.

Starší lidé

MAC se snižuje se zvyšujícím se věkem. Průměrná koncentrace sevofluranu k dosažení MAC je v 80 letech přibližně 50% než koncentrace požadovaná ve věku 20 let.

Pediatrická populace

Viz Tabulka 1 MAC hodnoty dětských pacientů dle věku, pokud bude současně podávána směs kyslíku s nebo bez oxidu dusného.

4.3 Kontraindikace

Sevofluran se nesmí používat u pacientů se známou hypersenzitivitou na sevofluran nebo na jiná halogenovaná anestetika nebo u pacientů s podezřením na hypersenzitivitu na sevofluran nebo na jiná halogenovaná anestetika (např.

v anamnéze porucha funkce jater, horečka nebo leukocytóza neznámé příčiny po anestezii jedním z těchto preparátů).

Sevofluran se nesmí používat u pacientů s potvrzenou diagnózou hepatitidy po podání halogenového inhalačního anestetika v anamnéze nebo neobjasněnou středně těžkou až závažnou poruchou funkce jater se žloutenkou, horečkou a eosinofilií po anestezii pomocí sevofluranu v anamnéze.

Sevofluran se nesmí používat u pacientů se známou maligní hypertermií nebo se suspektním genetickým předpokladem k maligní hypertermii.

Sevofluran je kontraindikován u pacientů, u kterých je obecně anestezie kontraindikována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sevofluran mohou podávat pouze osoby vyškolené v podávání celkové anestezie. K dispozici musí okamžitě být prostředky pro udržování průchodných dýchacích cest, umělou plicní ventilaci, obohacování kyslíkem a kardiopulmonální resuscitaci.

Všichni pacienti uspávaní sevofluranem musí být nepřetržitě monitorováni: sledován musí být mj. jejich elektrokardiogram (EKG), krevní tlak (TK), saturace kyslíkem a expirační koncentrace oxidu uhličitého (CO₂).

Koncentrace sevofluranu aplikovaného z respirátoru musí být přesně známa. Vzhledem k tomu, že těkavá anestetika se liší svými fyzikálními vlastnostmi, musí být použit pouze respirátor kalibrován na sevofluran. Aplikace celkové anestezie musí být individualizována na základě odpovědi pacienta. Při prohlubování anestezie dochází k zvýšení hypotenze a depresi respirace.

Během vedení anestezie má zvýšení koncentrace sevofluranu za následek snížení krevního tlaku v závislosti na dávce. Nadměrný pokles krevního tlaku může souviset s hloubkou anestezie a v takových případech je možné toto korigovat snížením nadechované koncentrace sevofluranu. Vzhledem k nerozpustnosti sevofluranu v krvi, mohou hemodynamické změny proběhnout rychleji než s některými jinými těkavými anestetiky. Probuzení z celkové anestezie je nutné pečlivě zhodnotit před propuštěním pacientů z post- anestezické jednotky intenzivní péče.

Znovunabytí vědomí po anestézii sevofluranem je většinou rychlé, proto u pacientů bude potřeba včasné zmírnění pooperační bolesti.

Ačkoli k probuzení z narkózy po podání sevofluranu dochází obvykle během několika minut, vliv na intelektuální funkce dva nebo tři dny po anestézii nebyl zkoumán. Podobně jako u jiných anestetik, drobné změny nálady mohou přetrvávat několik dnů po podání (viz bod 4.7).

Pacienti s koronárním onemocněním

Podobně jako u všech anestetik je u pacientů s koronárním onemocněním důležité zachování hemodynamické stability, aby se zabránilo ischemii myokardu.

Pacientky podstupující porodnické operace

U pacientek v porodní anestézii je třeba opatrnosti vzhledem k relaxačnímu účinku sevofluranu na dělohu a zvýšení děložního krvácení (viz bod 4.6).

Pacienti podstupující neurochirurgické zákroky

U pacientů s rizikem zvýšení intrakraniálního tlaku (ICP) má být sevofluran podáván s opatrností ve spojení se zákroky snižující ICP, jako je hyperventilace.

Záchvaty

V souvislosti s podáním sevofluranu byly hlášeny vzácné případy záchvatů.

Použití sevofluranu bylo spojeno se záchvaty vyskytující se u dětí a dospívajících stejně jako u starších dospělých s i bez predisponujících faktorů. Před podáním sevofluranu pacientům s rizikem záchvatů je třeba klinické posouzení. U dětí má být omezena hloubka anestézie. EEG může umožnit optimalizaci dávky sevofluranu, čímž pomůže zabránit rozvoji aktivity záchvatů u pacientů s predispozicí k záchvatům (viz bod 4.4 – pediatriká populace).

Pacienti s poškozením ledvin

Ačkoliv jsou údaje z kontrolovaných klinických studií při nízkých průtocích omezené, výsledky získané ze studií na pacientech a zvířatech naznačují možnost poruchy funkce ledvin vlivem „sloučeniny A“ (pentafluorisopropenyl fluoromethyl éter - PIFE). Studie provedené na zvířatech a u lidí ukazují, že sevofluran podávaný v dávce vyšší než 2 MAC hodiny při průtoku čerstvé směsi plynu < 2 l/min může být spojen s proteinurií a glykosurií. Viz také bod 5.1.

Expozice hladinou „sloučeniny A“, u které by se mohla očekávat klinická nefrotoxicita, nebyla stanovena. U lidí je třeba vzít v úvahu všechny faktory vedoucí k expozici „sloučeninou A“, zvláště dobu expozice, průtok čerstvé směsi plynu a koncentraci sevofluranu.

Vdechnutá koncentrace sevofluranu a průtok čerstvé směsi plynu se má upravit, aby se minimalizovala expozice „sloučeninou A“. Expozice sevofluranem nemá překročit 2 MAC hodiny s průtokem čerstvé směsi plynu 1 až < 2 l/min. Průtok čerstvé směsi plynu < 1 l/min se nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin má být sevofluran podáván s opatrností (GFR ≤ 60 ml/min); pooperačně má být monitorována funkce ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny velmi vzácné případy mírné, středně těžké či závažné pooperační jaterní dysfunkce či hepatitidy (s nebo bez žloutenky). Při použití sevofluranu u pacientů s přidruženými jaterními problémy, nebo u pacientů užívajících léky, způsobující jaterní dysfunkce, je třeba posoudit klinický stav. U pacientů s poškozením jater, žloutenkou, neobjasněnými horečkami nebo eosinofilií po

podání jiných inhalačních anestetik se podávání sevofluranu nedoporučuje, je-li možné vést anestezii intravenózními přípravky nebo pomocí lokální anestezie (viz bod 4.8).

Pacienti s mitochondriálními poruchami

Celková anestezie, včetně sevofluranu, se má podávat pacientům s mitochondriálními poruchami se zvýšenou opatrností.

Stavy pacienta, které vyžadují pozornost

Zvláštní pozornost je nutné věnovat volbě dávky u hypovolemických, hypotenzních a oslabených pacientů nebo jinak hemodynamicky ovlivněných, např. kvůli současně podávané medikaci.

U pacientů s opakovanou expozicí halogenovanými uhlovodíky, včetně sevofluranu, může dojít v průběhu relativně krátké ke zvýšení rizika poškození jater.

Byly popsány ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, které byly velice zřídka spojené s torsade de pointes (ve výjimečných případech fatální). U citlivých pacientů je třeba podávat sevofluran se zvýšenou opatrností.

Maligní hypertermie:

U citlivých jedinců mohou silná inhalační anestetika vyvolat hypermetabolický stav kosterního svalstva, který vede k vysokým nárokům na kyslík a ke klinickému syndromu známému jako maligní hypertermie. Při použití sevofluranu byly hlášeny vzácné případy vzniku maligní hypertermie (viz také bod 4.8). Klinický syndrom je charakterizován hyperkapnií a může zahrnovat ztuhnutí svalů, tachykardii, tachypnoei, cyanózu, arytmie a/ nebo nestabilní krevní tlak. Některé z těchto nespecifických projevů se mohou objevit i v průběhu lehké anestezie, akutní hypoxie, hyperkapnie a hypovolémie. U sevofluranu byla hlášena fatální maligní hypertermie. Léčba zahrnuje přerušování podávání vyvolávajících látek (např. sevofluran), podání intravenózního dantrolenu sodného a použití podpůrné léčby. Později se může objevit renální selhání, a proto je nutné monitorovat a udržovat tvorbu moči (je-li to možné). Použití inhalačních anestetik bylo vzácně spojováno s výskytem zvýšení hladin draslíku v séru, který může způsobit arytmie a smrt u pediatrických pacientů v průběhu pooperační doby.

Pacienti s latentním stejně jako s patrným neuromuskulárním onemocněním, zejména Duchenneovou svalovou dystrofií, se zdají být nejvíce náchylnými. Současné užívání sukcinylcholinu bylo spojováno s většinou, ale ne všemi případy. Tito pacienti mají zvýšenou hladinu sérové keratin kinázy a, v některých případech, mohou mít změny v moči související s myoglobinurií. Přes podobnost projevů s maligní hypertermií, žádný z těchto pacientů nevykazoval znaky nebo symptomy svalové rigidity nebo hypermetabolického stavu. Doporučuje se včasná a razantní léčba hyperkalémie a rezistentní arytmie, stejně jako následné hodnocení latentního neuromuskulárního onemocnění.

Náhrada vyschlých absorbentů CO₂

Exotermická reakce mezi sevofluranem a absorbentem CO₂ se zvyšuje vyschnutím absorbentu CO₂, např. po delší době proudění suchého plynu přes láhev s absorbentem CO₂. Byly hlášeny vzácné případy tvorby nadměrného tepla, kouře a/nebo spontánního vznícení anesteziologického odpařovače během použití sevofluranu spolu s vyschlou nádobou absorbentu, zvláště těch, které obsahují hydroxid draselný. Neočekávané zpoždění ve zvýšení vdechované koncentrace sevofluranu nebo neočekávané snížení koncentrace vdechovaného sevofluranu v porovnání s nastavením odpařovače může být příznakem přehřátí láhve s absorbentem CO₂.

Exotermické reakce, urychlené degradace sevofluranu, a tvorba degradačních produktů se mohou objevit v případě, že CO₂ absorbent vyschne, jako po delší době průtoku suchého plynu přes CO₂ absorpčních nádob. Degradální produkty sevofluranu (methanol, formaldehyd, CO a komponenty A, B, C a D) byly pozorovány v respiračním okruhu u experimentálního anestetizačního přístroje v případě užití vysušených CO₂ absorbentů a maximální koncentraci sevofluranu (8%) po prodlouženou dobu (≥ 2 hodiny). Koncentrace formaldehydu pozorované v anesteziologickém respiračním okruhu (za využití hydroxidu sodného v absorbentu) byly konzistentní s hladinami, o kterých je známo, že působí jen mírné respirační podráždění. Klinická závažnost degradačních produktů pozorovaná za těchto extrémních podmínek není známa.

Má-li ošetřující lékař podezření na vyschnutí absorbentu CO₂, musí před podáním sevofluranu nádobu vyměnit. Barevný indikátor na většině nádob s absorbentem CO₂ se při vyschnutí nemusí nezbytně změnit. Z tohoto důvodu není možné brát fakt, že nedošlo ke změně barvy, jako bezpečnou známku dostatečné hydratace. Nádobu s absorbentem CO₂ vyměňujte pravidelně bez ohledu na barevný indikátor (*viz bod 6.6*).

Pediatrická populace

Použití sevofluranu bylo spojováno s možnými záchvaty. Řada z nich se objevila u dětí a mladých dospělých, počínaje 2 měsíci věku, z nichž většina neměla predispozice k rizikovým faktorům. Použití sevofluranu u pacientů s rizikem rozvoje záchvatů je nutné klinicky zvážit (*viz bod 4.4- Záchvaty*).

Rychlé procitnutí u dětí může krátce vyvolat stav rozrušení a omezené spolupráce (v případě asi 25% dětí po anestezii).

Ojedinelé případy ventrikulární arytmie byly popsány u pediatrických pacientů s Pompeho nemocí.

Dystonické pohyby, které vymizí bez léčby, byly pozorovány u dětí, kterým byl podán sevofluran v úvodu do anestezie. Vztah k sevofluranu je nejasný.

Downův syndrom

Významně vyšší výskyt a míra bradykardie byla hlášena u dětí s Downovým syndromem během a následně po indukci sevofluranu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sevofluran byl prokázán jako bezpečný a účinný, pokud se podává současně se širokou škálou léků používaných v chirurgické praxi, jako jsou přípravky pro centrální nervový systém, autonomní drogy, myorelaxancia kosterních svalů, antiinfektiva včetně aminoglykosidů, hormony a syntetické náhrady, deriváty krve a kardiovaskulární přípravky včetně epinefrinu.

Oxid dusný

Stejně jako u jiných těkavých anestetik, MAC sevofluranu je snížen při použití v kombinaci s oxidem dusným. MAC ekvivalent je snížen na zhruba 50% u dospělých a na 25% u dětských pacientů (viz bod 4.2- *Vedení anestezie*)

Neuromuskulární blokátory

Stejně jako jiná inhalační anestetika, sevofluran ovlivňuje jak intenzitu, tak trvání neuromuskulární blokády nedepolarizujícími relaxanty svalů. Pokud nahrazuje alfentanil-N₂O anestezii, sevofluran potencuje neurosvalový blok indukovaný pankuroniem, verokuroniem a atrakuriem. Úprava dávkování pro tyto relaxanty svalů podávané současně se sevofluranem jsou podobná jako u isofluranu. Účinek sevofluranu na sukcinylcholin a doba depolarizace neurosvalové blokády nebyla předmětem studia.

Snížení dávky nervosvalových blokátorů v průběhu navození anestezie může vést k oddálení podmínek vhodných pro endotracheální intubaci nebo neadekvátní svalové relaxaci, protože k potenci účinku neurosvalových blokátorů dochází za několik minut po začátku podávání sevofluranu.

Byly studovány interakce nedepolarizujících činidel, vekuronia, pankuronia a atrakuronia. Za nepřítomnosti specifických závazných směrnic pro: 1) intratracheální intubaci nesnižujte dávku nedepolarizujících relaxantů svalů; a 2) v průběhu vedení anestezie by se dávka nedepolarizujících relaxantů svalů měla pravděpodobně snížit ve srovnání s dávkou podávanou během anestezie N₂O/opioidy. Podávání doplňujících dávek relaxancií svalů by se mělo řídit podle odpovědi na nervovou stimulaci.

Benzodiazepiny a opioidy

U benzodiazepinů a opioidů se očekává snížení hodnoty MAC pro sevofluran ve stejném rozsahu jako u jiných inhalačních anestetik. Použití sevofluranu je kompatibilní s benzodiazepiny a opioidy, což se běžně využívá v chirurgické praxi.

Kombinace sevofluranu s opoidy jako fentanyl, alfentanil a sufentail může vést k synergistickému poklesu srdečního rytmu, krevního tlaku a dechového rytmu.

Beta blokátory

Sevofluran může zvyšovat negativní ionotropní, chronotropní a dromotropní účinky betablokátorů blokádou kardiovaskulárních kompenzačních mechanismů.

Epinefrin/Adrenalin

Sevofluran má podobné účinky jako isofluran na senzibilizaci myokardu k arytmogennímu účinku exogenně podávaného adrenalinu. Prahová dávka adrenalinu vyvolávající vícečetné komorové arytmie byla stanovena na 5 µg/kg.

Induktory CYP2E1

Léčivé přípravky a látky zvyšující aktivitu cytochromu P450, izoenzym CYP2E1, jako např. isoniazid a alkohol, mohou zvyšovat metabolismus sevofluranu a vést k výrazně vyšším plazmatickým koncentracím fluoridů.

Současné použití sevofluranu a isoniazidu může potenciovat hepatotoxický vliv isonoazidu.

Nepřímo-působící sympathomimetika

Při současném použití sevofluranu s nepřímými sympatomimetiky (amfetaminy, efedrin) existuje riziko akutních hypertenzních epizod.

Verapamil

Porucha atrioventrikulárního vedení byla pozorována při současném podávání verapamilu a sevofluranu.

Třezalka tečkovaná

U pacientů, kteří užívali dlouhodobě třezalku tečkovanou, byla popsána závažná hypotenze a zpožděný nástup anestezie halogenovými inhalačními anestetiky.

Barbituráty

Aplikace sevofluranu je kompatibilní s barbituráty, propofolem a dalšími běžně používanými intravenózními anestetiky. Nižší koncentrace sevofluranu může být požadována po použití intravenózního anestetika.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie na laboratorních potkanech a králících v dávkách do 1 MAC neprokázaly nežádoucí vliv na plod v důsledku použití sevofluranu. neexistují obdobné kontrolní studie u těhotných žen; takže sevofluran má být použit jen v případě nezbytné nutnosti.

Porod

V klinické studii byla prokázána bezpečnost sevofluranu jako anestezie pro matky a děti v případě *císařského* řezu. Zatím nebyla prokázána bezpečnost použití sevofluranu při vaginálním porodu.

Je třeba opatrnosti při porodní anestezii vzhledem k relaxačním účinkům sevofluranu na dělohu a zvýšení děložního krvácení.

Kojení

Není známo, zda se sevofluran vylučuje do mateřského mléka. Je třeba tudíž zvýšené opatrnosti při aplikaci sevofluranu kojícím matkám.

Fertilita

Reprodukční studie na laboratorních potkanech a králících v dávkách do 1 MAC neprokázaly nežádoucí vliv na poškození fertility v důsledku použití sevofluranu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti mají být upozorněni, že provádění činností vyžadující plnou pozornost, jako je řízení motorového vozidla nebo obsluha strojů, může být po anestezii určitou dobu narušeno (viz kap. 4.4).

Po dobu, kterou určí anesteziolog, nesmí pacienti po anestezii sevofluranem řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Stejně jako všechna silná inhalační anestetika, může sevofluran vyvolávat kardiální respirační útlum v závislosti na dávce. Většina nežádoucích účinků má mírnou až středně těžkou závažnost a přechodné trvání. V pooperačním období byla hlášena nauzea a zvracení, časté symptomy po chirurgickém zákroku a celkové anestezii, které mohou být způsobeny reakcí na inhalační anestetikum, na jiné přípravky podávané během nebo po chirurgickém zákroku nebo vlivem reakce pacienta na chirurgický zákrok.

Nejčastější nežádoucí reakce byly následující:

U dospělých pacientů: hypotenze, nauzea a zvracení.

U starších pacientů: bradykardie, hypotenze a nauzea

U dětí: agitovanost, kašel, zvracení a nauzea.

Tabulka celkových nežádoucích účinků

Všechny reakce, přinejmenším v možné souvislosti k sevofluranu z klinických studií a post-marketingového sledování, jsou uvedeny níže v Tabulce řazené podle MedDRA orgánových systémů, preferovaných termínů a četnosti. Jsou použity následující skupiny frekvencí: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ to $<1/10$), Méně časté ($\geq 1/1000$ to $<1/100$), Vzácné ($\geq 1/10000$ to $<1/1000$), Velmi vzácné ($< 1/10000$) včetně ojedinělých případů. Post-marketingové nežádoucí účinky jsou hlášeny dobrovolně populací s neznámou mírou expozice. Z tohoto důvodu je nemožné odhadnout skutečnou incidenci nežádoucích účinků a frekvence se označuje jako „není známo“. Typ, závažnost a frekvence nežádoucích účinků sevofluranu pacientů v klinické studii byly srovnatelné s nežádoucími účinky pacientů, kteří užívali referenční přípravek.

Nežádoucí účinky získané z klinických studií a post-marketingového sledování

Přehled nejčastějších nežádoucích účinků sevofluranu z klinických studií a post-marketingového sledování		
<u>Třída orgánového systému</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinky</u>
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktická reakce ¹ Anafylaktoidní reakce Hypersenzitivita ¹
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Méně časté	Agitovanost Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté Není známo	Somnolence Závratě Bolest hlavy Křeče ^{2 3} Dystonie Zvýšený intrakraniální tlak
Srdeční poruchy	Velmi časté Časté Méně časté Není známo	Bradykardie Tachykardie Kompletní atrioventrikulární blok Srdeční arytmie (včetně ventrikulární arytmie) Fibrilace síní Extrasystoly (ventrikulární, supra-ventrikulární, ve spojitosti s bigeminy arytmií) Srdeční zástava ⁴ Ventrikulární fibrilace Torsades de pointes Ventrikulární tachykardie EKG – prodloužení QT
Cévní poruchy	Velmi časté Časté	Hypotenze Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Časté Méně časté Není známo	Kašel Poruchy dýchání Respirační deprese Laryngospasmus Obstrukce dýchacích cest Apnoe Astma Hypoxie Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Sípot ¹ Zkrácený dech

Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Časté Není známo	Nauzea Zvracení Zvýšená sekrece slin Pankreatitida
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperkalémie
Poruchy svalové a kosterní soustavy	Není známo	Svalová rigidita
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida ^{1 2} Selhání jater ^{1 2} Nekróza jater ^{1 2} Žloutenka
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Tubulointersticiální nefritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Kontaktní dermatitida ¹ Svědění Vyrážka ¹ Otok tváře ¹ Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Není známo	Třesavka Pyrexie Hrudní diskomfort ¹ Maligní hypertermie ^{1 2} Edém
Vyšetření	Časté Méně časté	Abnormální glykémie Abnormální test funkce jater ⁵ Abnormální počet bílých krvinek Zvýšená hladina fluoridu v krvi ¹ Zvýšený sérový kreatinin
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Hypotermie

¹ viz bod 4.8 – Popis vybraných nežádoucích účinků.

² viz bod 4.4

³ viz bod 4.8 – Pediatrická populace.

⁴ V post-marketingových hlášeních byla při použití sevofluranu zástava srdce velmi vzácná.

⁵ V souvislosti s podáváním sevofluranu a referenčních přípravků byly hlášeny případy přechodných změn v testech zaměřených na funkci jater.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Přechodné zvýšení hladin anorganického fluoridu v séru se může objevit v průběhu a po sevofluranové anestezii. Obecně hladiny anorganického fluoridu v séru jsou maximální 2 hodiny po sevofluranové anestezii a na předoperační hladinu se vrací do 48 hodin po operaci. V klinické studii nebyl vzestup zvýšené hladiny anorganického fluoridu spojen se sníženou renální funkcí.

Existují vzácné případy pooperační hepatitidy. Navíc byl v post-marketingových studiích popsán vzácný případ selhání jater a jaterní nekrózy v souvislosti s použitím těžkých inhalačních přípravků včetně sevofluranu. Nicméně, aktuální výskyt a vztah k sevofluranu v těchto případech není možno s určitostí potvrdit. (viz bod 4.4)

Byly hlášeny vzácné případy hypersenzitivity (zahrnující kontaktní dermatitidu, vyrážku, dyspnoi, sípot, hrudníkový diskomfort, otok tváře, otok víček, erytém, kopřivka, svědění, bronchospasmus, anafylaktické a anafylaktoidní reakce) zvláště ve spojitosti s dlouhodobou expozicí inhalačními anestetiky včetně sevofluranu.

U citlivých jedinců mohou silná inhalační anestetika vyvolat hypermetabolický skeleto-muskulární stav, který může vést ke zvýšené spotřebě kyslíku a klinickému syndromu známému jako maligní hypertermie (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Použití sevofluranu bylo spojováno s možnými záchvaty. Řada z nich se objevila u dětí a mladých dospělých, počínaje 2. měsícem věku, z nichž většina neměla predispozice k rizikovým faktorům.

Několik případů neuvádí žádnou souběžnou medikaci a minimálně jeden případ byl potvrzen pomocí elektroencefalografie (EEG). Ačkoli mnoho případů byly ojedinělé záchvaty, které odezněly spontánně nebo po léčbě, byly rovněž hlášeny případy vícečetných záchvatů. Záchvaty se objevily během nebo těsně po úvodu do anestezie sevofluranem, během probouzení a během pooperační péče až do doby jednoho dne po anestezii. Použití sevofluranu u pacientů s rizikem rozvoje záchvatů je nutné klinicky zvážit (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování zahrnují respirační depresi a oběhovou nedostatečnost.

V případě zjevného předávkování mají být zajištěny následující kroky:

Podání sevofluranu je nutné přerušit a zavést podpurná opatření: je nutné udržet průchodné dýchací cesty a umělou nebo řízenou ventilaci čistým kyslíkem spolu s opatřeními udržujícími stabilní kardiovaskulární funkci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika, celková; halogenované uhlovodíky.

ATC kód: N01AB08

Sevofluran je halogenované metyl-izopropyl éterové inhalační anestetikum s rychlým úvodem a ukončením anestezie. Hodnota MAC (minimální alveolární koncentrace) závisí na věku (viz část 4.2).

Sevofluran způsobuje ztrátu vědomí, reverzibilní odstranění bolesti a motorické aktivity, potlačení autonomních reflexů, depresi kardiopulmonálních funkcí. Tyto účinky jsou závislé na dávce.

Sevofluran má nízký koeficient krev/plyn (0,65) vedoucí k rychlému probuzení z anestezie.

Kardiovaskulární účinky: Sevofluran může vyvolávat snížení krevního tlaku závislé na koncentraci. Sevofluran vyvolává senzitivizaci myokardu k arytmogenním účinkům exogenně podávaného adrenalinu. Tato senzitivizace je podobná jako u isofluranu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sevofluran je slabě rozpustný v krvi a ve tkáních, což má za následek rychlé dosažení dostatečné alveolární koncentrace pro vyvolání anestezie a následnou rychlou eliminaci až do ukončení anestezie.

U lidí je < 5 % absorbovaného sevofluranu metabolizováno v játrech na hexafluoroisopropanol (HFIP) s uvolněním anorganického fluoridu a oxidu uhličitého (nebo jednoho uhlíkového zbytku). Po vytvoření se HFIP rychle konjuguje s kyselinou glukuronovou a eliminuje ledvinami do moči.

Rychlá a rozsáhlá plicní eliminace sevofluranu minimalizuje množství látky dostupné pro metabolizaci. Metabolismus sevofluranu není indukován barbituráty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o toxicitě jedné a opakované dávky sevofluranu neprokazují žádnou specifickou orgánovou toxicitu.

Studie vlivu na reprodukční systém: Studie vlivu na fertilitu provedené na potkanech ukázaly snížení četnosti implantace a březosti po opakované expozici anestetickými dávkami. Studie vývojové toxicity provedené na potkanech a králících neodhalila žádné teratogenní účinky. V subanestetických koncentracích během perinatální fáze bylo u potkanů prokázáno prodloužení gestace.

Rozsáhlé in-vitro a in-vivo studie mutagenních účinků sevofluranu přinesly negativní výsledky. Studie kancerogenních účinků nebyly provedeny.

Účinky na oběhové funkce a spotřebu kyslíku: Výsledky studií prováděných na psech prokazují, že sevofluran nezpůsobuje coronary steal syndrom a neprohlubuje dříve přítomnou ischemii myokardu. Studie na zvířatech prokázaly, že byl zachován oběh v játrech a ledvinách během podání sevofluranu.

Sevofluran snižuje rychlost mozkového metabolismu kyslíku ($CMRO_2$) ve formě podobné jako isofluran. Přibližně 50% snížení $CMRO_2$ bylo pozorováno při koncentracích blížících se 2,0 MAC. Studie na zvířatech prokázaly, že sevofluran nemá významné účinky na průtok krve mozkem.

Účinky sevofluranu na centrální nervový systém: u zvířat sevofluran výrazně potlačuje elektroencefalografickou (EEG) aktivitu srovnatelnou se stejně účinnými dávkami isofluranu. Neexistuje žádný důkaz, že by použití sevofluranu bylo spojeno s epileptiformní aktivitou během normokapie nebo hypokapie. Na rozdíl od enfluranu pokusy o vyvolání záchvatů podobné aktivity na EEG během hypokapie s rytmickými zvukovými stimuly byly negativní.

Substance A: Substance A je degradační produkt sevofluranu, tvořený v absorbentu CO_2 . Její koncentrace se normálně zvyšuje při zvyšování teploty absorbentu, koncentrace sevofluranu a snižování průtoku čerstvého vzduchu.

Studie prováděné na potkanech ukázaly reverzibilní nefrotoxicitu (nekrózu jednotlivých buněk v proximálních tubulech ledvin) závislou na dávce a době podání. U potkanů byla nefrotoxicita prokázána při koncentraci 25-50 ppm po 6 až 12 hodinách expozice. Význam pro lidi není znám.

V klinických studiích byla nejvyšší koncentrace substance A (pomocí natronového vápna jako absorbentu CO_2 v okruhu) 15 ppm u dětí a 32 ppm u dospělých. U systémů využívajících jako absorbent CO_2 barium byly zjištěny koncentrace až 61 ppm. Ačkoli jsou zkušenosti s nízkoprůtokovou anestézií omezené, aktuálně nejsou žádné důkazy o narušení ledvinných funkcí vlivem substance A.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné

6.2 Inkompatibility

V klinickém prostředí při přímém kontaktu s absorbenty CO_2 (natronové vápno nebo hydroxid baria) se může sevofluran rozkládat za tvorby nízkých hladin sloučeniny A (pentafluoroisopropenyl fluorometyl éter (PIFE)), a stopových množství sloučeniny B (pentafluoromethoxy isopropyl fluorometyl éter (PMFE)). Interakce s absorbenty CO_2 není unikátní pro sevofluran. Tvorba rozpadových látek v anesteziologických

okruzích vzniká vlivem extrakce kyselého protonu v přítomnosti silné zásady (hydroxid draselný (KOH) a/nebo hydroxid sodný (NaOH)) za tvorby alkenu (substance A) ze sevofluranu. Při použití okruhů s opětovným vdechováním není nutná žádná úprava dávky nebo změna klinického postupu.

Vyšších hladin substance A je dosaženo při použití hydroxidu baria ve větší míře než při použití natronového vápna.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové láhve o objemu 250 ml, potažené vnitřním ochranným lakem z epoxyfenolové pryskyřice a s plastovým šroubovacím uzávěrem s vnitřní vložkou z polytetrafluoroethylénu (PTFE).

Velikost balení je 1 a 6 lahví.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a k zacházení s ním

Sevofluran je nutné podávat pomocí odpařovače kalibrovaného speciálně pro sevofluran a s použitím plicního systému s klíčem, který je navržen pro speciální sevofluranový odpařovač nebo s jinými plicními systémy vhodnými pro speciální sevofluranový odpařovač. Pro podání tohoto léčivého přípravku je možné používat pouze odpařovače s prokázanou kompatibilitou. U sevofluranu byla zjištěna degradace v přítomnosti silných Lewisových kyselin, které se mohou tvořit na kovových nebo skleněných površích za ztížených podmínek a je nutné se vyhnout použití odpařovačů obsahujících silné Lewisovy kyseliny, příp. při jejich tvorbě za podmínek normálního použití. Absorbenty oxidu uhličitého se nesmí nechat vyschnout při podávání inhalačních anestetik. Pokud máte podezření na vyschnutí absorbentu CO₂, vyměňte jej.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

05/283/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7.4.2010/26.6.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.3.2015