

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sojourn, 100%, płyn do sporządzania inhalacji parowej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sewofluran 100%.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: brak

Gotowy produkt leczniczy składa się w całości z substancji czynnej, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do sporządzania inhalacji parowej.

Klarowna, bezbarwna, lotna ciecz.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Indukcja i podtrzymywanie znieczulenia ogólnego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w każdym wieku, w tym u noworodków urodzonych o czasie (szczegóły dotyczące wieku, patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób premedykacji należy dobrać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta oraz według uznania anestezjologa.

Znieczulenie chirurgiczne

Do dawkowania sewofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia podawanego leku. Wartość MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) dla sewofluranu zmniejsza się z wiekiem pacjenta i z dodatkiem podtlenku azotu. Dawkę należy dobrać indywidualnie i dostosowywać do uzyskania zamierzonego efektu w zależności od wieku i stanu klinicznego pacjenta. W tabeli poniżej podano przeciętne wartości MAC dla poszczególnych grup wiekowych.

| |
|--|
| Tabela 1. Wartości MAC w różnych grupach wiekowych pacjentów pediatrycznych i dorosłych |
|--|

| Wiek pacjenta (lata) | Sojourn, 100%, plyn do sporządzania inhalacji parowej w tlenie | Sojourn, 100%, plyn do sporządzania inhalacji parowej w 65% N ₂ O + 35% |
|----------------------|--|--|
| 0 do 1 mies.* | 3,3% | 2,0%** |
| 1 do <6 mies. | 3,0% | |
| 6 mies. do <3 lat | 2,8% | |
| 3 do 12 lat | 2,5% | |
| 25 lat | 2,6% | 1,4% |
| 40 lat | 2,1% | 1,1% |
| 60 lat | 1,7% | 0,9% |
| 80 lat | 1,4% | 0,7% |

* Noworodki urodzone o czasie. U wcześniaków wartości MAC nie ustalono.

** U dzieci w wieku od 1 roku do <3 lat stosowano mieszaninę 60% N₂O + 40% O₂.

Indukcja znieczulenia

Dawkę należy dobierać indywidualnie i dostosowywać do uzyskania zamierzonego efektu w zależności od wieku i stanu klinicznego pacjenta. Przed zastosowaniem sewofluranu można podać krótko działający barbituran lub inny dożylny środek indukujący, a następnie do oddychania sewofluran.

Indukcja za pomocą sewofluranu może być osiągnięta podając wziewnie 0,5–1,0% sewofluranu w tlenie (O₂) z dodatkiem podtlenku azotu (N₂O) lub bez dodatku podtlenku azotu (N₂O) i zwiększając stężenie sewofluranu o 0,5–1,0% do maksymalnego stężenia 8% u dorosłych i dzieci, aż do uzyskania pożądanej głębokości znieczulenia. U dorosłych wdychane stężenie sewofluranu nie przekraczające 5% wywołuje na ogół w czasie krótszym niż 2 minuty znieczulenie umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. U dzieci wdychane stężenie sewofluranu nie przekraczające 7% wywołuje na ogół w czasie krótszym niż 2 minuty znieczulenie umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.

Podtrzymywanie znieczulenia

Stopień znieczulenia pozwalający na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego można utrzymać stosując stężenia sewofluranu od 0,5% do 3% w O₂— z jednoczesnym podawaniem N₂O lub bez podawania N₂O.

Wybudzenie

Czas wybudzenia po znieczuleniu sewofluranem jest na ogół krótki. Dlatego też pacjenci mogą wymagać wczesnego pooperacyjnego leczenia przeciwbólowego.

Osoby w podeszłym wieku

Wartości MAC zmniejszają się z wiekiem pacjenta. Średnie stężenie sewofluranu pozwalające na uzyskanie MAC u osoby 80-letniej stanowi ok. 50% stężenia wymaganego u osoby w wieku 20 lat.

Dzieci i młodzież

Wartości MAC w zależności od wieku u pacjentów pediatrycznych w przypadku stosowania w tlenie z jednoczesnym podawaniem podtlenku azotu lub bez jednoczesnego podawania podtlenku azotu, patrz tabela 1.

Sposób podawania

Stosowanie wziewne. Sewofluran należy podawać przez maskę twarzową lub rurkę dotchawiczą. Sewofluran powinien być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone w podawaniu znieczulenia ogólnego. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do sprzętu służącego do utrzymywania drożności dróg oddechowych, sztucznej wentylacji, wzbogacania mieszaniny oddechowej tlenem i resuscytacji krążeniowej. Do dawkowania sewofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia podawanego leku. Jeśli dojdzie do przesuszenia pochłaniacza dwutlenku węgla, powinien on zostać wymieniony przed rozpoczęciem podawania sewofluranu (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną nadmierną wrażliwością na sewofluran lub inne halogenowe środki znieczulenia ogólnego (np. u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie zaburzeniami czynności wątroby, gorączką lub leukocytozą u nieustalonej etiologii po znieczuleniu którymkolwiek z tych środków).

Sewofluran jest ponadto przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

Sewofluran jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego.

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonymi w przeszłości niewyjaśnionymi zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanego lub ciężkiego stopnia z żółtaczką, gorączką i/lub eozynofilią związaną ze stosowaniem halogenowych środków znieczulenia ogólnego.

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzonym w przeszłości zapaleniem wątroby wywołanym przez halogenowy środek znieczulenia ogólnego oraz u pacjentów z występującymi w przeszłości umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o nieustalonej etiologii, którym towarzyszyła żółtaczka, gorączka i eozynofilia po znieczuleniu sewofluranem.

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

Sewofluran jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sewofluran może wywoływać depresję oddechową, która może być nasilana przez premedykację opioidami lub stosowanie innych leków powodujących depresję oddechową. Należy w związku z tym monitorować czynność oddechową, a w razie konieczności zastosować oddech wspomagany.

Sewofluran powinien być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone w podawaniu znieczulenia ogólnego. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do sprzętu służącego do utrzymywania drożności dróg oddechowych, sztucznej wentylacji, wzbogacania mieszaniny oddechowej tlenem i resuscytacji krążeniowej. Wszystkich pacjentów znieczulonych sewofluranem należy w sposób ciągły monitorować, uwzględniając parametry elektrokardiograficzne (EKG) oraz wartości ciśnienia tętniczego, saturacji oraz końcowo- wydechowego stężenia dwutlenku węgla (CO₂).

Stężenie sewofluranu dostarczanego z parownika w trakcie znieczulenia musi być dokładnie znane. Ponieważ anestetyki wziewne różnią się właściwościami fizycznymi, należy stosować wyłącznie parowniki specjalnie kalibrowane do podawania sewofluranu. Podawanie znieczulenia ogólnego należy dobierać indywidualnie zależnie od odpowiedzi pacjenta na działanie leku. Niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa narastają w miarę pogłębiania znieczulenia.

Hipertermia złośliwa

U podatnych pacjentów silnie działające wziewne środki znieczulające mogą wywoływać stan nadmiernie przyspieszonego metabolizmu mięśni szkieletowych, prowadząc do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i pojawienia się zespołu objawów klinicznych zwanego hipertermią złośliwą. Objawem sygnalizującym ten zespół jest hiperkapnia, czemu może towarzyszyć sztywność mięśni, częstoskurcz, przyspieszenie oddechu, sinica, arytmie i/lub niestabilne ciśnienie tętnicze. Część tych nieswoistych objawów może też pojawić się w trakcie płytkiego znieczulenia, ostrego niedotlenienia, hiperkapnii i hipowolemii.

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek hipertermii złośliwej, natomiast w okresie porejestracyjnym przypadków tych było więcej. Część z nich zakończyła się zgonem.

Leczenie polega na odstawieniu czynników wywołujących (np. sewofluranu), podaniu dożylnym soli sodowej dantrolenu (w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat postępowania z pacjentem należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi soli sodowej dantrolenu w postaci przeznaczonej do podawania dożylnego) oraz zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące obejmuje intensywne działania zmierzające do przywrócenia prawidłowej temperatury ciała, wspomaganie oddechu i krążenia, jeśli istnieją ku temu wskazania, a także korygowanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W związku z możliwością wystąpienia w późniejszym czasie niewydolności nerek, należy monitorować i w miarę możliwości podtrzymywać diurezę. W związku ze stosowaniem wziewnych środków znieczulających opisywano rzadkie przypadki wzrostu stężenia potasu w surowicy, który u pacjentów pediatrycznych w okresie pooperacyjnym prowadził do zaburzeń rytmu serca i zgonu.

Hiperkaliemia okołoperacyjna

W związku ze stosowaniem wziewnych środków znieczulających opisywano rzadkie przypadki wzrostu stężenia potasu w surowicy, który u pacjentów pediatrycznych w okresie pooperacyjnym prowadził do zaburzeń rytmu serca i zgonu. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi — zarówno w postaci jawnej, jak i utajonej — szczególnie u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a.

Jednoczesne zastosowanie sukcyńlocholiny związane było z większością, choć nie ze wszystkimi z tych przypadków. U pacjentów tych stwierdzano również znaczne zwiększenie aktywności kinazy

kreatynowej w surowicy oraz w niektórych przypadkach zmiany w moczu odpowiadające mioglobinurii. Choć obraz kliniczny przypominał hipertermię złośliwą, to u żadnego z tych chorych nie występowały takie objawy, jak sztywność mięśniowa czy nadmiernie przyspieszony metabolizm. Zaleca się wczesne i energiczne interweniowanie w celu wyrównania hiperkaliemii i leczenia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie diagnostykę w kierunku utajonej choroby nerwowo-mięśniowej.

Odnotowano pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT, którym bardzo rzadko towarzyszyły arytmie komorowe typu *torsade de pointes* (w wyjątkowych przypadkach zakończone zgonem). Należy zachować ostrożność przy podawaniu sewofluranu pacjentom podatnym na tego typu zaburzenia.

Odnotowano pojedyncze przypadki arytmii komorowej u pacjentów pediatrycznych z chorobą Pompego.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu znieczulenia ogólnego, w tym sewofluranu, pacjentom z chorobami mitochondrialnymi.

Zaburzenia czynności wątroby

W okresie porejestracyjnym zgłaszano bardzo rzadkie przypadki łagodnych, umiarkowanych i ciężkich pooperacyjnych zaburzeń czynności wątroby lub zapalenia wątroby z towarzyszącą żółtaczką lub bez żółtaczki.

Stosując sewofluran u pacjentów z chorobami wątroby lub przyjmujących leki zaburzające czynność wątroby należy kierować się osądem klinicznym. O ile możliwe jest zastosowanie dożylnych środków do znieczulenia ogólnego lub znieczulenia miejscowego, należy unikać podawania sewofluranu pacjentom, u których w przeszłości po podaniu innych wziewnych anestetyków wystąpiło uszkodzenie wątroby, żółtaczka, gorączka o niewyjaśnionej przyczynie lub eozynofilia (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w krótkim czasie wielokrotnie poddani ekspozycji na węglowodory halogenowane, w tym sewofluran, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

Uwagi ogólne

Podczas podtrzymywania znieczulenia zwiększanie stężenia sewofluranu powoduje zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może mieć związek z głębokością znieczulenia i w takich wypadkach można je skorygować przez zmniejszenie stężenia sewofluranu w powietrzu wdychowym. W związku z tym, że sewofluran nie rozpuszcza się we krwi, zmiany hemodynamiczne mogą następować bardziej gwałtownie niż w przypadku innych anestetyków wziewnych. Należy zachować szczególną ostrożność przy ustalaniu dawkowania u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem lub niewydolnych hemodynamicznie z innego powodu, np. z powodu przyjmowanych leków.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających, u pacjentów z chorobą wieńcową, aby uniknąć niedokrwienia mięśnia sercowego, istotne jest utrzymanie stałego poziomu parametrów hemodynamicznych.

Przy stosowaniu sewofluranu do znieczulenia podczas zabiegów położniczych należy zachować ostrożność, gdyż ze względu na zwiotczające działanie sewofluranu na mięsień macicy występuje zwiększone ryzyko krwawienia z tego narządu (patrz punkt 4.6).

Przed przeniesieniem pacjenta z sali pooperacyjnej należy dokładnie ocenić stopień wybudzenia ze znieczulenia ogólnego. Czas wybudzenia po znieczuleniu sewofluranem jest na ogół krótki. Dlatego pacjentom znieczulonym sewofluranem należy po operacji podać wcześniej leki przeciwbólowe.

Choć po zakończeniu podawania sewofluranu powrót świadomości następuje zazwyczaj w ciągu kilku minut, to wpływ na sprawność intelektualną przez dwa lub trzy dni po znieczuleniu nie był badany. Tak jak w przypadku innych anestetyków, przez kilka dni po znieczuleniu mogą utrzymywać się niewielkie zmiany nastroju (patrz punkt 4.7). U dzieci, z uwagi na dużą szybkość wybudzania, może występować pobudzenie psychoruchowe i brak współpracy (w około 25% przypadków).

Wymiana wyschniętych pochłaniaczy CO₂:

Reakcja egzotermiczna sewofluranu z pochłaniaczem CO₂ (wapno) nasila się, gdy pochłaniacz CO₂ (wapno) ulegnie wyschnięciu, np. po długim okresie przepływu suchego gazu ponad butelką zawierającą pochłaniacz CO₂ (wapno). Opisywano rzadkie przypadki bardzo silnego przegrzania zestawu do znieczulenia, ulatniających się dymów lub samozapłonu w zestawie do znieczulenia podczas przepuszczania sewofluranu przez wyschnięty pochłaniacz CO₂, zwłaszcza zawierający wodorotlenek potasu (np. Baralyme). Nadmierne przegrzanie pojemnika z pochłaniaczem CO₂ może prowadzić do opóźnionego zwiększenia lub nagłego zmniejszenia stężenia wdychanego sewofluranu w porównaniu z ustawieniami parownika.

Do reakcji egzotermicznej, szybszego rozkładu sewofluranu i tworzenia się produktów rozkładu dojść może wtedy, gdy pochłaniacz CO₂ ulegnie wyschnięciu, np. w wyniku przepuszczania suchego gazu przez pojemniki z pochłaniaczem CO₂ przez dłuższy czas.

Produkty rozkładu sewofluranu (metanol, formaldehyd, tlenek węgla oraz związki A, B, C i D) stwierdzano w obwodzie oddechowym doświadczalnego zestawu do znieczulenia, w którym stosowano wyschnięte pochłaniacze CO₂ i maksymalne stężenia sewofluranu (8%) przez dłuższy czas (2 godziny i dłużej). Stężenia formaldehydu stwierdzone w obwodzie oddechowym zestawu do znieczulenia (w którym użyto pochłaniacze zawierające wodorotlenek sodu) były zbliżone do stężeń powodujących łagodne podrażnienie dróg oddechowych. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne produktów degradacji powstających w tym ekstremalnym modelu doświadczalnym.

W przypadku podejrzenia wyschnięcia pochłaniacza CO₂ należy go wymienić przed podaniem lotnych środków znieczulających (np. sewofluranu). Należy brać pod uwagę możliwość tego, że barwa wskaźnika nie zawsze się zmienia, kiedy dojdzie do wyschnięcia pochłaniacza. Dlatego też braku istotnej zmiany barwy wskaźnika nie należy interpretować jako pewnej oznaki odpowiedniego nawodnienia pochłaniacza. Pochłaniacze CO₂ należy wymieniać w regularnych odstępach czasu bez względu na barwę wskaźnika (patrz punkt 6.6).

Niewydolność nerek

Pomimo ograniczonych danych z kontrolowanych badań klinicznych z użyciem niskich przepływów, wyniki pochodzące z badań u pacjentów i zwierząt wskazują na to, że istnieje możliwość uszkodzenia nerek, co może być spowodowane przez Związek A. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością nerek sewofluran należy stosować ostrożnie. W badaniach na zwierzętach oraz badaniach z udziałem ludzi stwierdzono, że sewofluran podawany przez ponad 2 MAC-godziny i przy przepływie świeżego gazu wynoszącego <2 l/min może się wiązać z występowaniem białkomoczu i glikozurii. Patrz też punkt 5.1.

W niektórych badaniach na szczurach działanie nefrotoksyczne obserwowano u zwierząt poddanych ekspozycji na związek A [eter fluorometylowo-pentafluoroizopropenylowy (PIFE)], której poziom przekraczał poziom zwykle obserwowany w rutynowej praktyce klinicznej.

Należy uwzględnić wszystkie czynniki prowadzące do ekspozycji na związek A u ludzi, szczególnie czas trwania ekspozycji, prędkość przepływu świeżego gazu oraz stężenie sewofluranu.

Stężenia sewofluranu w mieszaninie wdychowej oraz prędkość przepływu świeżego gazu należy dostosować w sposób minimalizujący ekspozycję na związek A. Ekspozycja na sewofluran nie powinna przekraczać 2 MAC-godzin przy przepływie świeżego gazu wynoszącego od 1 do <2 l/min. Nie zaleca się stosowania prędkości przepływu świeżego gazu <1 l/min.

Mechanizm toksycznego wpływu na nerki u szczurów nie jest znany i nie ustalono, czy ma on jakiegokolwiek przełożenie na organizm człowieka (więcej szczegółów, patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek ($GFR \leq 60$ ml/min) sewofluran należy podawać ostrożnie, należy monitorować czynność nerek w okresie pooperacyjnym.

Zabiegi neurochirurgiczne i zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

U pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego sewofluran należy podawać ostrożnie, stosując jednocześnie zabiegi obniżające ciśnienie wewnątrzczaszkowe (np. hiperwentylację).

Drgawki

Opisywano rzadkie przypadki drgawek związane ze stosowaniem sewofluranu.

Stwierdzono związek między podawaniem sewofluranu a występowaniem drgawek u dzieci i młodych dorosłych, ale też starszych dorosłych, bez względu na obecność czynników predysponujących. Przed zastosowaniem sewofluranu u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek należy ocenić stan kliniczny chorego. U dzieci należy ograniczać głębokość znieczulenia. Badanie EEG może pozwolić na zoptymalizowanie dawki sewofluranu i pomóc w niedopuszczeniu do wystąpienia czynności napadowej mózgu u pacjentów predysponowanych do drgawek (patrz punkt 4.4, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

Dzieci i młodzież

Stwierdzono związek między podawaniem sewofluranu a drgawkami. W wielu przypadkach występowały one u młodych dorosłych oraz u dzieci począwszy od 2. miesiąca życia, u których w

większości nie stwierdzono żadnych predysponujących czynników ryzyka. Stosując sewofluran u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko drgawek należy kierować się zasadami rozumowania klinicznego (patrz punkt 4.4, podpunkt „Drgawki”).

U dzieci obserwowano ruchy dystoniczne (patrz punkt 4.8).

Zespół Downa

U dzieci z zespołem Downa, podczas i po indukcji sewofluranem, odnotowano znacznie większą częstość występowania i nasilenie bradykardii.

Nie jest dobrze znany wpływ wielokrotnego podawania sewofluranu, jednakże nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy pierwszym i kolejnymi podaniami.

U pacjentów z miastenią (*myasthenia gravis*) sewofluran należy stosować ostrożnie.

Jak wszystkie halogenowe środki znieczulenia ogólnego, sewofluran może powodować kaszel podczas indukcji.

Sewofluran może również powodować wydłużenie odstępu QTc. W trakcie leczenia klinicznego, w rzadkich przypadkach prowadziło to do występowania przypadków *torsade de pointes*. Sewofluran należy podawać z ostrożnością u pacjentów z grupy ryzyka, zwłaszcza u starszych osób i u pacjentów ze zdiagnozowanym wrodzonym wydłużeniem odstępu QTc.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że stosownie sewofluranu jest bezpieczne i skuteczne przy jednoczesnym podawaniu go z różnymi lekami powszechnie stosowanymi w trakcie zabiegów chirurgicznych, takimi jak leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy, leki wpływające na autonomiczny układ nerwowy, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, leki przeciwważne w tym aminoglikozydy, hormony i ich syntetyczne odpowiedniki, produkty krwiopochodne i leki działające na układ krążenia, w tym adrenalina.

Beta-sympatykomimetyki oraz substancje alfa- i beta-sympatykomimetyczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania beta-sympatykomimetyków, jak izoprenalina, oraz substancji alfa- i beta-sympatykomimetycznych, jak adrenalina i noradrenalina, w czasie narkozy z użyciem sewofluranu ze względu na ryzyko arytmii komorowej. Dawkowanie adrenaliny i noradrenaliny w celu miejscowego opanowywania krwawienia za pomocą iniekcji podskórnych lub dożyłowych nie powinno przekraczać dawki 0,1 mg epinefryny w ciągu 10 minut lub 0,3 mg w ciągu godziny u pacjentów dorosłych. Nie zaleca się pozajelitowego podawania adrenaliny i noradrenaliny.

Sukcynylocholina

W związku z jednoczesnym stosowaniem sukcynylocholino i wziewnych środków znieczulających opisywano rzadkie przypadki wzrostu stężenia potasu w surowicy, które u pacjentów pediatrycznych w okresie pooperacyjnym prowadziło do zaburzeń rytmu serca i zgonu.

Pochodne amfetaminy

Stosowanie amfetaminy i jej pochodnych, jak również efedryny i jej pochodnych, może skutkować przedoperacyjnym przełomem nadciśnieniowym. Wskazane jest przerwanie leczenia tymi lekami na kilka

dni przed zabiegiem.

Nieselektywne inhibitory MAO

Nie można wykluczyć ryzyka zapaści w trakcie zabiegu, ponieważ takie przypadki zostały zaobserwowane przy stosowaniu innych halogenowych wziewnych środków znieczulających. Wskazane jest przerwanie leczenia tymi lekami na 2 tygodnie przed zabiegiem.

Antagoniści wapnia

Sewofluran może prowadzić do znacznego niedociśnienia u pacjentów leczonych antagonistami wapnia, a zwłaszcza pochodnymi dihydropirydyny.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania antagonistów wapnia i wziewnych środków znieczulających ze względu na ryzyko dodatkowego ujemnego działania inotropowego.

Adrenalina

Sewofluran podobnie jak izofluran uwrażliwia mięsień sercowy na arytmogenne działanie podanej egzogennie adrenaliny, przy czym dawkę progową adrenaliny dla wywoływania licznych arytmii komorowych ustalono na poziomie 5 mikrogramów na kg.

Pośrednio działające sympatykomimetyki

Przy równoczesnym stosowaniu sewofluranu i substancji o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (np. amfetamin, efedryny) istnieje ryzyko wystąpienia ostrego epizodu nadciśnieniowego.

Beta-adrenolityki

Sewofluran może nasilać ujemne działanie inotropowe, chronotropowe i dromotropowe beta-adrenolityków (na drodze blokowania mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia).

Należy ostrzec pacjentów przed przerwaniem przyjmowania β -adrenolityków, należy unikać nagłego przerywania leczenia. Lekarz anestezjolog powinien być poinformowany o prowadzonym leczeniu z zastosowaniem β -adrenolityków.

Werapamil

Kiedy werapamil i sewofluran podawane były jednocześnie, obserwowano zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Substancje indukujące izoenzym CYP2E1

Produkty lecznicze i związki powodujące wzrost aktywności izoenzymu 2E1 cytochromu P450 (CYP2E1), np. izoniazyd i alkohol, mogą nasilać metabolizm sewofluranu, prowadząc do znacznego wzrostu stężenia fluorków w osoczu. Jednoczesne stosowanie sewofluranu i izoniazydu może prowadzić do nasilenia działania hepatotoksycznego izoniazydu.

Ziele dziurawca

U pacjentów długotrwale stosujących ziele dziurawca opisywano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego i opóźnione wybudzenie się ze znieczulenia halogenowanymi wziewnymi środkami znieczulającymi.

Barbiturany

Sewofluran można podawać łącznie z barbituranami, propofolem i innymi powszechnie stosowanymi anestetykami dożylnymi. Po zastosowaniu dożylnego anestetyku może być konieczne zastosowanie niższych stężeń sewofluranu.

Benzodiazepiny i opioidy

W przypadku sewofluranu, podobnie jak w przypadku innych wziewnych środków znieczulających, należy spodziewać się obniżenia wartości MAC w wyniku zastosowania benzodiazepin lub opioidów. Sewofluran można podawać łącznie z benzodiazepinami i opioidami powszechnie stosowanymi w chirurgii.

Opioidy takie jak alfentanyl i sufentanyl w połączeniu z sewofluranem mogą wywołać synergistyczny spadek rytmu serca, ciśnienia krwi i tempa oddychania.

Podtlenek azotu

Wartość MAC dla sewofluranu, podobnie jak dla innych halogenowanych wziewnych środków znieczulających, ulega obniżeniu w przypadku stosowania łącznie z podtlenkiem azotu. Wartość MAC ulega zmniejszeniu o ok. 50% u dorosłych i o ok. 25% u pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.2, podpunkt „Podtrzymanie znieczulenia”).

Substancje hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Jak inne wziewne środki znieczulające, sewofluran wpływa zarówno na nasilenie, jak i na czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe. Sewofluran zastosowany jako uzupełnienie znieczulenia wywołanego alfentanylem i N₂O nasila blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego indukowanego za pomocą pankuronium, wekuronium lub atrakurium.

Przy podawaniu z sewofluranem, dawkowanie tych leków zwiotczających mięśnie szkieletowe należy dostosować podobnie jak jest to wymagane przy izofluranie. Nie badano wpływu sewofluranu na działanie sukcyńlocholiny i czasu trwania depolaryzującego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Zmniejszenie dawkowania leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe podczas indukcji znieczulenia może opóźnić uzyskanie warunków umożliwiających intubację dotchawiczą lub spowodować niedostateczne zwiotczenie mięśni, ponieważ nasilenie działania leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwuje się po kilku minutach od rozpoczęcia podawania sewofluranu.

Spośród leków niedepolaryzujących zbadano interakcje wekuronium, pankuronium i atrakurium. W przypadku braku konkretnych zaleceń: 1) w celu wykonania intubacji dotchawiczej nie należy zmniejszać dawki niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe; 2) w trakcie podtrzymania znieczulenia dawka niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe prawdopodobnie

będzie wymagała zmniejszenia w porównaniu do znieczulenia prowadzonego przy użyciu N₂O z opioidami. Podawanie dodatkowych dawek leków zwiotczających mięśnie należy prowadzić w oparciu o ocenę stymulacji nerwów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania nad rozrodczością prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano sewofluran w dawkach dochodzących do wartości 1 MAC, nie wykazały szkodliwego wpływu sewofluranu na płód. Wobec braku odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży sewofluran należy stosować podczas ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Poród

W przeprowadzonym badaniu klinicznym bezpieczeństwo stosowania sewofluranu wykazano u matek i niemowląt tylko wówczas, gdy sewofluran stosowany był do znieczulenia do cięcia cesarskiego. Nie wykazano natomiast bezpieczeństwa stosowania sewofluranu podczas porodu drogami natury. W znieczuleniu położniczym należy zachować ostrożność ze względu na rozkurczający wpływ sewofluranu na macicę i zwiększanie częstości występowania krwotoku z macicy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sewofluran lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Należy zachować ostrożność podając sewofluran kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Badania nad rozrodczością prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano sewofluran w dawkach dochodzących do wartości 1 MAC, nie wykazały szkodliwego wpływu sewofluranu na płodność.

Sewofluran należy stosować podczas ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Zwiększone ryzyko krwawienia z macicy z powodu rozkurczającego wpływ sewofluranu na macicę.

Stosowanie podczas porodu jest ograniczone do małego badania klinicznego u kobiet podczas cięć cesarskich.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego sewofluranu.

Badania nad rozrodczością prowadzone na szczurach i królikach (dawki dochodzące do wartości 1 MAC) nie wykazały wpływu sewofluranu na płodność zarówno u samców, jak i samic. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano objawów toksycznego działania na płód.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jak w przypadku innych środków znieczulenia ogólnego, pacjentów należy poinformować, że zaburzenie sprawności intelektualnej wymaganej do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn może się utrzymywać przez pewien okres po znieczuleniu ogólnym (patrz punkt 4.4).

Pacjentom należy zabronić obsługi tych urządzeń w okresie po znieczuleniu sewofluranem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak wszystkie silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, sewofluran może powodować proporcjonalne do dawki zaburzenia oddychania i zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany i są one przejściowe. Nudności i wymioty często obserwuje się w okresie pooperacyjnym i z podobną częstością jak w przypadku innych wziewnych środków znieczulenia ogólnego.

Nudności i wymioty obserwowane w okresie pooperacyjnym są często spotykanymi następstwami zabiegu chirurgicznego i znieczulenia ogólnego. Mogą być one wywołane przez wziewny środek znieczulenia ogólnego, inne środki podawane w trakcie lub po operacji oraz mogą być reakcją pacjenta na zabieg chirurgiczny. Najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane:

- u dorosłych pacjentów: niedociśnienie tętnicze, nudności i wymioty;
- u pacjentów w podeszłym wieku: rzadkoskurcz, niedociśnienie tętnicze i nudności;
- u dzieci i młodzieży: pobudzenie psychoruchowe, kaszel, wymioty i nudności.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Dane na temat działań niepożądanych pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie u ponad 3 2000 pacjentów. Typ, nasilenie i częstotliwość występowania działań niepożądanych u pacjentów poddanych działaniu sewofluranu były porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymali inne wziewne środki znieczulenia ogólnego.

Ogółem do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sewofluranu należały nudności (24%) i wymioty (17%). U dzieci często występowało pobudzenie psychoruchowe (23%).

Wszystkie działania niepożądane, co najmniej prawdopodobnie związane z podawaniem sewofluranu, zgłaszane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek, wymienione są w tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, określenia preferowanego w odniesieniu do danego działania niepożądane oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszane są dobrowolnie i dotyczą populacji o nieznanym współczynniku ekspozycji. Dlatego też nie jest możliwe oszacowanie prawdziwej częstości zdarzeń niepożądanych i częstość określana jest jako nieznaną. Typ, nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów poddanych działaniu sewofluranu w trakcie badań klinicznych były porównywalne do działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali lek referencyjny.

Dane dotyczące działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek

| Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych stwierdzonych w badaniach klinicznych dotyczących sewofluranu oraz w okresie po wprowadzeniu produktu na rynek | | |
|--|----------------------------------|---|
| Grupa układowo-narządowa | Częstość występowania | Działania niepożądane |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Częstość nieznana | Reakcja anafilaktyczna ¹ |
| | | Reakcja rzekomoanafilaktyczna |
| | | Nadwrażliwość ¹ |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niezbyt często | Leukopenia |
| | | Leukocytoza |
| Zaburzenia psychiczne | Bardzo często | Pobudzenie psychoruchowe |
| | Niezbyt często | Stan splątania |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Senność |
| | | Zawroty głowy |
| | | Ból głowy |
| | | Drgawki ^{2,3} |
| | Częstość nieznana | Dystonia |
| | | Podwyższone ciśnienie |
| Zaburzenia serca | Bardzo często | Rzadkoskurcz |
| | Często | Częstoskurcz |
| | Niezbyt często | Całkowity blok przedsionkowo-komorowy |
| | | Zaburzenia rytmu serca (w tym arytmie komorowe) |
| | | Migotanie przedsionków |
| | | Zaburzenia rytmu serca |
| | | Pobudzenia dodatkowe komorowe |
| Częstość nieznana | Pobudzenia dodatkowe nadkomorowe | |

| | | |
|--|---|---|
| | | Pobudzenia dodatkowe (komorowe, nadkomorowe, rytm bliźniaczy) |
| | | Zatrzymanie akcji serca ⁴ |
| | | Migotanie komór |
| | | Torsades de pointes |
| | | Częstoskurcz komorowy |
| | | Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często | Niedociśnienie tętnicze |
| | Często | Nadciśnienie tętnicze |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Kaszel |
| | Często | Zaburzenia oddechowe |
| | | Depresja oddechowa |
| | | Skurcz krtani |
| | | Niedrożność dróg oddechowych |
| | Niezbyt często | Obrzęk płuc |
| Częstość nieznana | Bezdech Niedotlenienie Astma Skurcz oskrzeli Duszność ¹ Świszczący oddech ¹ Zatrzymanie oddechu | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Wymioty |
| | | Nudności |
| | Często | Ślinotok |
| | Częstość nieznana | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Częstość nieznana | Hiperkaliemia |

| | | |
|---|-------------------|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niezbyt często | Zatrzymanie moczu |
| | | Glikozuria |
| | Częstość nieznana | Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Częstość nieznana | Zapalenie wątroby ^{1,2} |
| | | Niewydolność wątroby ^{1,2} |
| | | Martwica wątroby ^{1,2} |
| | | Żółtaczką |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Częstość nieznana | Kontaktowe zapalenie skóry ¹ |
| | | Świąd |
| | | Wysypka ¹ |
| | | Obrzęk twarzy ¹ |
| | | Pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Częstość nieznana | Szttywność mięśni |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często | Dreszcze |
| | | Gorączka |
| | Częstość nieznana | Dyskomfort w klatce piersiowej ¹ |
| | | Hipertermia złośliwa ^{1,2} |
| | | Obrzęk |
| Badania diagnostyczne | Często | Nieprawidłowy wynik oznaczenia stężenia glukozy we krwi |
| | | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ⁵ |
| | | Nieprawidłowy wynik oznaczenia liczby krwinek białych |
| | | Podwyższone stężenie fluorków we krwi ¹ |
| | | Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej |
| | Niezbyt często | Podwyższone stężenie kreatyniny w |

| | | |
|---|--------|---|
| | | surowicy |
| | | Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej |
| | | Podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często | Hipotermia |

¹ Patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych.

² Patrz punkt 4.4.

³ Patrz punkt 4.8 – Dzieci i młodzież.

⁴ Istnieją bardzo rzadkie doniesienia zgłoszone po wprowadzeniu produktu na rynek, dotyczące zatrzymania akcji serca podczas operacji z użyciem sewofluranu.

⁵ Rzadkie przypadki przejściowych zmian w badaniach czynnościowych wątroby odnotowano przy stosowaniu sewofluranu i środków referencyjnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas lub po zakończeniu znieczulenia sewofluranem może nastąpić przejściowy wzrost stężenia nieorganicznych fluorków w surowicy. Stężenia nieorganicznych fluorków zazwyczaj osiągają najwyższy poziom w ciągu ostatnich 2 godzin znieczulenia wywołanego sewofluranem i powracają do poziomów przedoperacyjnych w ciągu 48 h. W badaniach klinicznych, podwyższone stężenia fluorków nie były związane z zaburzeniem funkcji nerek.

Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące pooperacyjnego zapalenia wątroby. Ponadto, po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano rzadkie zgłoszenia dotyczące upośledzenia czynności wątroby i martwicy wątroby, związane ze stosowaniem silnych wziewnych środków znieczulających, w tym sewofluranu. Jednakże nie można ustalić z całkowitą pewnością rzeczywistego wskaźnika występowania i powiązania sewofluranu z tymi zdarzeniami (patrz punkt 4.4).

Odnotowano rzadkie przypadki nadwrażliwości, w tym kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, duszność, świszczący oddech, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęk powiek, rumień, pokrzywkę, świąd, skurecz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zwłaszcza w związku z długotrwałą ekspozycją na wziewne środki znieczulające, w tym sewofluran.

U osób podatnych silnie działające wziewne środki znieczulające mogą wywołać stan zwiększonego metabolizmu mięśni szkieletowych prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i wystąpienia zespołu klinicznego znanego jako hipertermia złośliwa (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Stwierdzono związek między podawaniem sewofluranu a drgawkami. W wielu przypadkach

występowały one u dzieci i młodych dorosłych, począwszy od 2. miesiąca życia, u których w większości nie stwierdzono żadnych predysponujących czynników ryzyka. W kilku przypadkach opisywano brak przyjmowania jakichkolwiek innych leków, a co najmniej jeden przypadek został potwierdzony badaniem elektroencefalograficznym (EEG). Choć w wielu przypadkach miał miejsce pojedynczy napad drgawkowy, który ustąpił samoistnie lub po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, opisywano też przypadki licznych napadów. Napady drgawkowe występowały w trakcie lub bezpośrednio po indukcji sewofluranem, w trakcie wybudzania oraz w okresie pooperacyjnym w ciągu 24 godzin po znieczuleniu. Stosując sewofluran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek należy kierować się zasadami rozumowania klinicznego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania sewofluranu należy depresja oddechowa oraz niewydolność krążenia.

W przypadku przedawkowania sewofluranu należy podjąć następujące działania: przerwać podawanie leku, zapewnić drożność dróg oddechowych, rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację czystym tlenem oraz podtrzymywać czynność układu krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Halogenowe leki do znieczulenia ogólnego. Kod ATC: N 01 AB 08.

Zmiana działania klinicznego sewofluranu następuje szybko wraz ze zmianą stężenia wdychanego leku. Sewofluran to halogenowany eter metyloizopropylowy przeznaczony do stosowania w wziewnym znieczuleniu ogólnym, dzięki któremu uzyskuje się szybką indukcję i wybudzenie. Wartość minimalnego stężenia pęcherzykowego (MAC) jest w poszczególnych grupach wiekowych różna (patrz punkt 4.2).

Sewofluran powoduje utratę przytomności, odwracalne zniesienie bólu i aktywności motorycznej, osłabienie odruchów autonomicznych, a także depresję oddechowo-krążeniową. Efekty te wykazują zależność od dawki.

Sewofluran cechuje się niskim współczynnikiem rozdziału krew-gaz (0,65), co prowadzi do szybkiego wybudzenia ze znieczulenia.

Wpływ na układ krążenia

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających sewofluran wywołuje depresję krążeniową, której nasilenie jest proporcjonalne do podanej dawki. W jednym z badań na ochotniku wzrost stężenia przyjętego sewofluranu odpowiadał zmniejszeniu średniego ciśnienia tętniczego krwi, ale bez zmiany rytmu serca. W tym badaniu nie wykryto zmiany stężenia noradrenaliny w osoczu. Sewofluran powoduje uwrażliwienie mięśnia sercowego na arytmogenne działanie egzogennie podawanej adrenaliny. Uwrażliwienie to przypomina stwierdzone przy stosowaniu izofluranu.

Wpływ na układ nerwowy

U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem śródczaszkowym sewofluran minimalnie wpływa na ciśnienie śródczaszkowe i pozwala na zachowanie reaktywności na CO₂. Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania sewofluranu u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym. U pacjentów z ryzykiem wzrostu ciśnienia śródczaszkowego sewofluran powinien być podawany ostrożnie i w połączeniu z zabiegami zmniejszającymi ciśnienie śródczaszkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Słaba rozpuszczalność sewofluranu w krwi sugeruje, że stężenie pęcherzykowe powinno szybko zwiększać się po indukcji znieczulenia oraz szybko zmniejszać się po zaprzestaniu podawania tego środka.

U ludzi <5% wchłoniętego sewofluranu jest metabolizowane, sewofluran jest defluoryzowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450(CYP)2E1 z wytworzeniem heksafluoroizopropanolu (HFIP) i uwalnianiem nieorganicznych fluorków i dwutlenku węgla (lub jednowęglowego fragmentu cząsteczki). HFIP szybko sprzęga się z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany jest z moczem. Szybka eliminacja sewofluranu z płuc ogranicza do minimum ilość leku, która ulega metabolizmowi.

Metabolizm sewofluranu może być zwiększony przez znane induktory CYP2E1 (np. izoniazyd i alkohol), ale nie jest indukowany przez barbiturany.

Podczas lub po zakończeniu znieczulenia sewofluranem może nastąpić przejściowy wzrost stężenia nieorganicznych fluorków w surowicy. Stężenia nieorganicznych fluorków zazwyczaj osiągają najwyższy poziom w ciągu ostatnich 2 godzin znieczulenia wywołanego sewofluranem i powracają do poziomów przedoperacyjnych w ciągu 48 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych prowadzonych w celu oceny toksyczności sewofluranu po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym nie wykazano żadnego narządowo-swoistego działania toksycznego.

Badania wpływu na rozrodczość: W badaniach nad płodnością szczurów stwierdzono zmniejszenie częstości zagnieżdżeń i ciąży po wielokrotnej ekspozycji na dawki anestetyczne. Prowadzone w ramach prac rozwojowych badania toksyczności na szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego. W przypadku stosowania stężeń subanastetycznych w fazie okołoporodowej u szczurów stwierdzono wydłużenie czasu trwania ciąży.

W rozległych badaniach mutagenności sewofluranu in vitro oraz in vivo uzyskano negatywne wyniki. Badań rakotwórczości nie przeprowadzono.

Wpływ na czynność układu krążenia i zużycie tlenu: Z badań na psach wynika, że sewofluran nie powoduje zespołu podkradania z krążenia wieńcowego i nie nasila obecnego niedokrwienia mięśnia sercowego. Po zastosowaniu do znieczulenia sewofluranu stwierdzono prawidłowe krążenie wątrobowe i nerkowe zwierząt doświadczalnych.

Sewofluran zmniejsza współczynnik metabolizmu mózgowego tlenu analogicznie do izofluranu. Przy stężeniu sięgającym 2,0 MAC obserwowano ok. 50% zmniejszenie współczynnika metabolizmu mózgowego tlenu. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono znacznego wpływu na krążenie mózgowe.

Wśród badanych zwierząt sewofluran znacznie obniżał aktywności EEG w porównaniu do równoważnych dawek izofluranu. Nie ma dowodów na to, że sewofluran jest związany z objawami podobnymi do padaczki w warunkach normokapnii lub hipokapnii. W odróżnieniu od enfluranu nie powiodły się próby wywołania podobnego do napadu padaczkowego zapisu EEG podczas hipokapnii za pomocą rytmicznej stymulacji słuchowej.

Związek A: Związek A to produkt degradacji sewofluranu, który powstaje w pochłaniaczach CO₂. W normalnych warunkach jego stężenie rośnie wraz z temperaturą pochłaniacza, stężeniem sewofluranu i obniżaniem się prędkości przepływu świeżego gazu.

W badaniach na szczurach wykazano zależne od dawki i czasu trwania ekspozycji, odwracalne działanie nefrotoksyczne (w postaci martwicy pojedynczych komórek w kanalikach bliższych). U szczurów dowody na wpływ nefrotoksyczny stwierdzano przy 25-50 ppm po 6 i 12 godzinach ekspozycji. Nie wiadomo, czy obserwacje te mają jakiegokolwiek odniesienie do człowieka.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym na ssakach naczelnych) z użyciem dawek powodujących lekkie lub umiarkowane znieczulenie wykazują, że stosowanie środków znieczulających w okresie szybkiego rozwoju mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, której mogą towarzyszyć długotrwałe upośledzenia funkcji poznawczych. Znaczenie kliniczne obserwowanych skutków nieklinicznych nie jest znane. W badaniach klinicznych najwyższe stężenie związku A (przy stosowaniu wapna sodowanego jako substancji pochłaniającej CO₂) wyniosło 15 ppm u dzieci i 32 ppm u dorosłych. W systemach wykorzystujących wapno barowe jako substancji pochłaniającej CO₂ stwierdzano stężenia do 61 ppm. Choć doświadczenia ze znieczulaniem niskoprzepływowym są ograniczone, jak na razie nie stwierdzono żadnych dowodów na wywoływanie upośledzenia nerek przez związek A.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sewofluran jest trwały, gdy przechowuje się go w pomieszczeniu o standardowym oświetleniu. W

obecności mocnych kwasów lub w podwyższonej temperaturze nie dochodzi do rozkładu sewofluranu. Sewofluran nie powoduje korozji stali nierdzewnej, mosiądzu, glinu, niklowanego mosiądzu, chromowanego mosiądzu lub stopu miedziowo-berylowego.

Wziewne środki znieczulające mogą ulec rozkładowi chemicznemu w wyniku zetknięcia z pochłaniaczem CO₂ w zestawie do znieczulenia. Jeśli sewofluran podawany jest zgodnie z instrukcją przy zastosowaniu świeżych pochłaniaczy, rozkład jest minimalny, a produkty jego rozkładu są niewykrywalne lub nie są toksyczne. Rozkład sewofluranu i tworzenie się produktów jego rozkładu nasila się gdy wzrasta temperatura pochłaniacza, pochłaniacz CO₂ (zwłaszcza z wodorotlenkiem potasu, np. Baralyme) jest wysuszony, zwiększa się stężenie sewofluranu i zmniejsza przepływ świeżego gazu. Sewofluran może ulegać rozkładowi alkalicznemu dwiema drogami. Pierwsza polega na rozpadzie cząsteczki z której powstaje fluorowodór i eter fluorometylowy pentafluoroizopropenyli (PIFE, związek A). Druga ma miejsce wyłącznie w przypadku użycia przesuszonych pochłaniaczy CO₂ i polega na dysocjacji sewofluranu do heksafluoroizopropanolu (HFIP) i formaldehydu. HFIP jest związkiem nieczynnym, nie ma działania genotoksycznego, szybko jest sprzęgany z kwasem glukuronowym i usuwany z organizmu, a jego toksyczność jest porównywalna z toksycznością sewofluranu. Formaldehyd jest związkiem powstającym podczas prawidłowych procesów metabolicznych. Przy zetknięciu z mocno przesuszonym pochłaniaczem, formaldehyd może ulec dalszemu rozkładowi do alkoholu metylowego i mrówczanu. W wysokiej temperaturze z mrówczanu może powstać tlenek węgla. Alkohol metylowy może reagować ze związkiem A tworząc jego metoksy pochodną - związek B. Związek B może ulegać dalszej degradacji polegającej na eliminowaniu cząsteczki HF z utworzeniem na poszczególnych etapach związków C, D i E. Gdy pochłaniacz jest mocno przesuszony, dotyczy to zwłaszcza pochłaniaczy zawierających wodorotlenek potasu (np. Baralyme), dojść może do powstawania formaldehydu, alkoholu metylowego, tlenku węgla, związku A i być może niektórych produktów jego rozkładu - związków B, C i D.

6.3 Okres ważności

5 lat w przypadku butelek ze szkła oranżowego z zakrętką.

3 lata w przypadku butelek ze szkła oranżowego z zamknięciem ze zintegrowanym łącznikiem. Po pierwszym otwarciu, zawartość butelki należy zużyć w ciągu 8 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą z powodu lotności środka znieczulającego. Przechowywać butelkę w pozycji pionowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki o pojemności 250 ml ze szkła oranżowego typu III (z lub bez zewnętrznej powłoki z PVC) zamknięte zakrętką z czarnej żywicy polifenolowej i wyścieloną od wewnątrz przezroczystym polietylenem o niskiej gęstości. Opakowanie jest wyposażone w żółty pierścień z LDPE.

Lub

Butelki o pojemności 250 ml ze szkła oranżowego typu III (bez zewnętrznej powłoki z wieloczęściowym zamknięciem ze zintegrowanym łącznikiem (wykonanym z: HDPE, guma EPDM, stal nierdzewna) zamocowanym na butelce za pomocą aluminiowego uszczelnienia pierścieniowego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sewofluran należy podawać wyłącznie przy użyciu specjalnie kalibrowanego dla tego środka parownika za pomocą adaptera zaprojektowanego do użycia z sewofluranem lub innego systemu przeznaczonego do napełniania tego środka.

Nie dopuszczać do wysychania pochłaniacza dwutlenku węgla podczas podawania środka z uwagi na notowane przypadki tworzenia się tlenku węgla przy interakcji niektórych halogenowych środków znieczulających z przesuszonymi pochłaniaczami dwutlenku węgla. Aby zminimalizować ryzyko tworzenia się tlenku węgla w obwodzie oddechowym parownika oraz prawdopodobieństwa podwyższonego poziomu karboksyhemoglobiny, nie należy pozwalać pochłaniaczom dwutlenku węgla wysychać. W rzadkich przypadkach informowano o bardzo silnym przegrzaniu zestawu, ulatniających się dymach lub samozapłonie w zestawie do znieczulenia podczas przepuszczania sewofluranu przez przesuszony pochłaniacz CO₂. Przy podejrzeniu, że pochłaniacz CO₂ jest przesuszony, należy go wymienić. Sewofluran, jak wykazano, ulega degradacji w obecności silnych kwasów Lewisa, które mogą powstawać na powierzchniach metalowych lub szklanych w niekorzystnych warunkach, z związku z czym należy bezwzględnie unikać stosowania parowników zawierających wspomniane silne kwasy Lewisa lub powodujących ich tworzenie się w normalnych warunkach. Należy używać tylko butelki bez ostrego zapachu płynu.

Zazwyczaj całkowita zawartość butelki jest przenoszona do parownika. Niewykorzystaną zawartość butelki należy zniszczyć.

W przypadku, gdy wykorzystane częściowo butelki pozostaje na końcu procedury, elementy mogą być używane przez okres do 8 tygodni.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (parter), 2252 TR
Voorschoten
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19533

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.12.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**