

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevoflurane Baxter, 100%, płyn do sporządzania inhalacji parowej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sewofluran 100%.

Ten produkt leczniczy zawiera wyłącznie substancję czynną.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do sporządzania inhalacji parowej.

Przezroczysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Indukcja i podtrzymanie znieczulenia ogólnego u dorosłych i dzieci.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Znieczulenie chirurgiczne

Stężenie sewofluranu dostarczanego z parownika w trakcie znieczulenia powinno być znane. Jest to możliwe przy użyciu parownika kalibrowanego specjalnie dla sewofluranu.

Indukcja znieczulenia

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie i dostosowywać do uzyskania zamierzonego efektu zależnie od wieku pacjenta i stanu klinicznego.

Przed wziewnym podaniem sewofluranu można zastosować krótko działające barbiturany lub inne środki podawane dożylnie w celu indukcji znieczulenia.

Znieczulenie można indukować sewofluranem podając wziewnie 0,5–1,0% sewofluranu w tlenie (O_2), z dodatkiem podtlenku azotu (N_2O) lub bez 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 podanie wziewne sewofluranu w stężeniu do 5% wywołuje zazwyczaj znieczulenie wymagane do zabiegu chirurgicznego w czasie poniżej 2 min. U dzieci podanie wziewne sewofluranu w stężeniu do 7% wywołuje zazwyczaj znieczulenie wymagane do zabiegu chirurgicznego w czasie poniżej 2 min.

Podtrzymanie znieczulenia

Poziomy znieczulenia wymagane do zabiegu chirurgicznego można podtrzymywać przez wziewne podawanie 0,5–3% sewofluranu w O_2 , z jednoczesnym stosowaniem N_2O lub bez.

Tabela 1		
Wartości MAC u pacjentów dorosłych i pediatrycznych według wieku		
Wiek pacjenta (lata)	Sewofluran w tlenie	Sewofluran w 65% N ₂ O/35%O ₂
0–1 miesiąc*	3,3%	2% [@]
1 – <6 miesięcy	3,0%	
6 miesięcy – <3 lata	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%
* Dla noworodków donoszonych. Wartości MAC nie określono u wcześniaków. @ U pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 roku życia do poniżej 3 lat stosowano 60% N ₂ O/40%O ₂		

Wybudzenie ze znieczulenia

Powrót świadomości po znieczuleniu sewofluranem zazwyczaj następuje szybko, 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 u pacjentów pediatrycznych według wieku podane są w Tabeli 1.

4.3. Przeciwwskazania

Nie należy stosować sewofluranu u pacjentów ze znaną nadwrażliwością lub podejrzeniem nadwrażliwości na sewofluran lub na inne halogenowe leki znieczulenia ogólnego (np. występujące w przeszłości zaburzenia czynności wątroby, gorączka lub leukocytoza o nieznanym podłożu po znieczuleniu z użyciem jednego z tych środków).

Występujące w przeszłości niewyjaśnione umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby z żółtaczką, gorączką i eozynofilią po znieczuleniu przy użyciu sewofluranu.

Nie należy stosować sewofluranu u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

Sewofluran jest przeciwwskazany u pacjentów, u których przeciwwskazane jest znieczulenie ogólne.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sewofluran może być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone w stosowaniu znieczulenia ogólnego. Konieczna jest natychmiastowa dostępność urządzeń służących do utrzymania drożności dróg oddechowych, sztucznej wentylacji, tlenoterapii i resuscytacji krążeniowej. Wszyscy pacjenci poddawani znieczuleniu ogólnemu sewofluranem powinni podlegać stałemu monitorowaniu, obejmującemu elektrokardiogram (EKG), ciśnienie tętnicze krwi, nasycenie krwi tlenem oraz kapnografię (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. Spadek ciśnienia krwi i depresja oddechowa narastają w miarę pogłębiania znieczulenia.

Podczas podtrzymania znieczulenia zwiększanie stężenia sewofluranu powoduje zależne od dawki spadki ciśnienia krwi. Nadmierny spadek ciśnienia krwi może mieć związek z głębokością znieczulenia i w takich przypadkach można go skorygować poprzez zmniejszenie stężenia sewofluranu podawanego wziewnie. Wybudzenie ze znieczulenia ogólnego należy ocenić przed wypisaniem pacjenta z oddziału opieki pooperacyjnej.

Należy zachować szczególną ostrożność przy doborze dawek leku u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, niskim ciśnieniem krwi, u pacjentów osłabionych lub z innymi zaburzeniami hemodynamiki, np. z powodu przyjmowania jednocześnie innych leków.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu znieczulenia w położnictwie z uwagi na rozluźniające działanie sewofluranu na macicę i nasilenie krwotoków macicznych (patrz punkt 4.6).

U pacjentów wielokrotnie poddawanych działaniu halogenowych węglowodorów, w tym sewofluranu, w relatywnie krótkich odstępach czasu, może wystąpić zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków znieczulających, ważne jest utrzymanie stabilności hemodynamicznej w celu uniknięcia niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Hipertermia złośliwa:

U podatnych pacjentów, silne wziewne środki znieczulające mogą wywołać stan zwiększonego metabolizmu mięśni szkieletowych, prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i wystąpienia zespołu klinicznego znanego jako hipertermia złośliwa. Przy stosowaniu sewofluranu obserwowano rzadkie przypadki hipertermii złośliwej (patrz także punkt 4.8). Ten zespół kliniczny objawia się hiperkapnią, a w jego przebiegu wystąpić może sztywność mięśni, częstoskurcz, przyspieszenie oddechu, sinica, arytmie i/lub niestabilne ciśnienie krwi. Niektóre z tych niespecyficznych objawów mogą także wystąpić w trakcie lekkiego znieczulenia, ostrego niedotlenienia, hiperkapnii i hipowolemii. Leczenie polega na odstawieniu czynników wywołujących (np. sewofluranu), podaniu dożylnym soli sodowej dantrolenu oraz zastosowaniu leczenia podtrzymującego. W związku z możliwością wystąpienia w późniejszym czasie niewydolności nerek, należy monitorować i w miarę możliwości podtrzymywać wytwarzanie moczu.

Stosowaniu wziewnych środków znieczulających towarzyszyły rzadkie przypadki wzrostów stężenia potasu w surowicy, które w okresie pooperacyjnym u pacjentów pediatrycznych prowadziły do arytmii i zgonu.

Najbardziej podatni wydają się pacjenci z utajoną lub jawną chorobą nerwowo-mięśniową, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Jednoczesne stosowanie sukcynylocholino było związane z większością, lecz nie ze wszystkimi z tych przypadków. U pacjentów tych występowały także znaczące wzrosty poziomu kinazy kreatyniny w surowicy oraz w niektórych przypadkach, zmiany w moczu odpowiadające mioglobinurii. Pomimo podobieństwa w przebiegu do hipertermii złośliwej, żaden z tych pacjentów nie wykazywał oznak ani objawów sztywności mięśni lub stanu hipermetabolicznego. Zaleca się wczesną i agresywną interwencję w celu wyrównania hiperkaliemii, a następnie badanie 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 ze skutkiem śmiertelnym). Należy zachować ostrożność przy podawaniu sewofluranu pacjentom podatnym na tego typu zmiany.

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.

U dzieci otrzymujących sewofluran w indukcji znieczulenia obserwowano samoistnie zanikające ruchy dystoniczne. Ich związek z sewofluranem nie został potwierdzony.

Powrót świadomości po znieczuleniu sewofluranem zazwyczaj następuje szybko, dlatego też pacjenci mogą wymagać wczesnego pooperacyjnego leczenia przeciwbólowego.

Po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano bardzo rzadkie przypadki łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich pooperacyjnych zaburzeń czynności wątroby lub zapalenia wątroby (z żółtaczką lub bez). Przy stosowaniu sewofluranu u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wątroby lub u pacjentów otrzymujących leki mogące potencjalnie powodować zaburzenia czynności wątroby, należy przeprowadzić ocenę kliniczną. O ile możliwe jest zastosowanie dożylnych środków do znieczulenia ogólnego lub znieczulenie miejscowe, 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).

Pomimo, że powrót świadomości po zakończeniu podawania sewofluranu następuje zazwyczaj w ciągu kilku minut, wpływ na sprawność intelektualną przez dwa lub trzy dni po znieczuleniu nie był badany. Tak jak w przypadku innych anestetyków, przez kilka dni po podaniu leku mogą utrzymywać się niewielkie zmiany w nastroju (patrz punkt 4.7).

Wymiana wyschniętego absorbentu CO₂

Reakcja egzotermiczna sewofluranu ze związkami używanymi jako absorbent CO₂ (wapno) nasila się, gdy absorbent CO₂ (wapno) ulegnie wyschnięciu, np. po długim okresie przepływu suchego gazu ponad butelką zawierającą absorbent CO₂ (wapno). Obserwowano rzadkie przypadki znacznego przegrzania, ulatniania się dymu i (lub) spontanicznego zapłonu w parowniku używanym w znieczuleniu podczas stosowania sewofluranu przy wyschniętym absorbencie, zwłaszcza zawierającym wodorotlenek potasu. Nieoczekiwane opóźnienie wzrostu stężenia wdychanego sewofluranu lub niespodziewane zmniejszenie stężenia wdychanego sewofluranu w porównaniu z ustawieniami parownika mogą być oznakami przegrzania pojemnika z absorbentem CO₂ (wapnem).

Reakcja egzotermiczna, szybszy rozkład sewofluranu i tworzenie się produktów rozkładu (patrz OPIS) może wystąpić, gdy absorbent CO₂ ulegnie wyschnięciu, np. po przedłużonym okresie przepływu suchego gazu przez pojemniki z absorbentem CO₂. Produkty rozkładu sewofluranu (metanol, formaldehyd, tlenek węgla oraz związki A, B, C i D) obserwowano w obwodzie oddechowym doświadczalnego zestawu do znieczulenia, w którym stosowano wyschnięty absorbent CO₂ i maksymalne stężenia sewofluranu (8%), przez wydłużony okres (≥ 2 godzin). Stężenia formaldehydu obserwowane w obwodzie oddechowym zestawu do znieczulenia (w którym użyto absorbentu zawierającego 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.

Gdy lekarz podejrzewa wyschnięcie absorbentu CO₂, powinien wymienić absorbent przed podaniem sewofluranu. Kolor wskaźnika w większości absorbentów CO₂ nie zawsze zmienia się po wyschnięciu. Dlatego też, braku istotnej zmiany koloru nie należy interpretować jako pewnej oznaki odpowiedniego nawodnienia. Absorbenty CO₂ należy wymieniać w regularnych odstępach czasu bez względu na kolor wskaźnika (patrz punkt 6.6).

Zaburzenia nerek

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl lub 135 mikromoli/l) są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując sewofluran w tej

grupie pacjentów; należy monitorować czynność nerek po operacji.

Neurochirurgia

U pacjentów, u których występuje ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, sewofluran należy podawać ostrożnie stosując jednocześnie zabiegi obniżające ciśnienie wewnątrzczaszkowe, takie jak hiperwentylacja.

Drgawki

Odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia drgawek, które miały związek ze stosowaniem sewofluranu.

Stwierdzono związek między podawaniem sewofluranu a drgawkami u dzieci i młodzieży, jak również dorosłych z lub bez predysponujących czynników ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia drgawek powinni być poddawani ocenie klinicznej przed zastosowaniem sewofluranu. U dzieci należy ograniczać głębokość znieczulenia. EEG może ułatwić optymalny dobór dawki sewofluranu i pomóc w uniknięciu rozwoju aktywności drgawkowej u pacjentów predysponowanych do drgawek (Patrz punkt 4.4 – Dzieci i młodzież).

Dzieci i młodzież

Stwierdzono związek między podawaniem sewofluranu a drgawkami. W wielu przypadkach występowały one u dzieci i młodzieży, począwszy od 2 miesiąca życia, u których w większości nie stwierdzono żadnych predysponujących czynników ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia drgawek powinni być poddawani ocenie klinicznej podczas stosowania sewofluranu (patrz punkt 4.4 – Drgawki).

Szybki powrót świadomości po wybudzeniu ze znieczulenia u dzieci może na krótko wywołać stan pobudzenia i utrudnioną współpracę pacjenta (u około 25% dzieci poddawanych znieczuleniu).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że stosownie sewofluranu jest bezpieczne i skuteczne przy podawaniu jednocześnie z różnymi środkami powszechnie stosowanymi w zabiegach chirurgicznych, takimi jak środki działające na ośrodkowy układ nerwowy, leki działające na wegetatywny układ nerwowy, środki zwiotczające mięśnie szkieletowe, leki przeciwwzakaźne w tym aminoglikozydy, hormony i ich syntetyczne odpowiedniki, produkty krwiopochodne i leki działające na układ krążenia, w tym adrenalinę.

Podtlenek azotu

Tak jak w przypadku innych halogenowych wziewnych środków znieczulających, wartość MAC dla sewofluranu jest niższa przy podawaniu w połączeniu z podtlenkiem azotu. Wartość MAC ulega zmniejszeniu o ok. 50% u dorosłych i o ok. 25% u pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.2 – Podtrzymanie znieczulenia).

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Tak jak inne wziewne środki znieczulające, sewofluran wpływa zarówno na intensywność, jak i na czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie. Sewofluran zastosowany jako uzupełnienie znieczulenia wywołanego alfentanylem-podtlenkiem azotu (N₂O), nasila blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego indukowanego za pomocą pankuronium, wekuronium lub atrakurium. Przy podawaniu z sewofluranem, dawki tych środków zwiotczających mięśnie należy dostosować podobnie jak jest to wymagane przy izofluranie. Nie badano wpływu sewofluranu na działanie suksynylocholino i czasu trwania depolaryzującego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

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

Spółród leków niedepolaryzujących zbadano interakcje wekuronium, pankuronium i atrakurium. W przypadku braku specyficznych zaleceń: (1) do intubacji dotchawiczej, nie zmniejszać dawki niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie, i (2) w trakcie podtrzymania znieczulenia, dawka niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie prawdopodobnie będzie wymagała zmniejszenia w porównaniu do znieczulenia prowadzonego przy użyciu podtlenku azotu (N₂O)/opiodów. Podawanie dodatkowych dawek leków zwiotczających mięśnie należy prowadzić w oparciu o ocenę stymulacji nerwu.

Benzodiazepiny i opiody

Benzodiazepiny i opiaty mogą przypuszczalnie obniżać wartości MAC sewofluranu w taki sam sposób, jak innych wziewnych środków znieczulenia ogólnego. Sewofluran można podawać z benzodiazepinami i opiodami powszechnie stosowanymi podczas zabiegów chirurgicznych.

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

Beta-blokery

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

Epinefryna/Adrenalina

Sewofluran wykazuje podobne do izofluranu działanie uwrażliwiające mięsień sercowy na arytmogenny efekt podanej egzogennie adrenaliny, ustalona dawka progowa adrenaliny wywołująca liczne komorowe zaburzenia rytmu wynosi 5 mikrogramów na kg mc.

Substancje indukujące CYP2E1

Produkty lecznicze i związki chemiczne zwiększające aktywność izoenzymu CYP2E1 cytochromu P450, takie jak izoniazyd i alkohol mogą powodować nasilenie metabolizmu sewofluranu oraz prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia fluorków w osoczu. Jednoczesne stosowanie sewofluranu i izoniazydu może nasilać hepatotoksyczne działanie izoniazydu.

Sympatykomimetyki o działaniu pośrednim

Istnieje niebezpieczeństwo ostrego epizodu nadciśnienia tętniczego przy równoczesnym stosowaniu sewofluranu i produktów leczniczych o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym (amfetaminy, efedryny).

Werapamil

Obserwowano zaburzenie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego podczas równoczesnego stosowania werapamilu i sewofluranu.

Ziele dziurawca

U pacjentów długotrwale leczonych ziołem dziurawca odnotowywano ciężkie niedociśnienie i opóźnione wybudzanie ze znieczulenia wywołanego za pomocą halogenowych anestetyków wziewnych.

Barbiturany

Sewofluran można podawać z benzodiazepinami powszechnie używanymi w praktyce chirurgicznej.

4.6. Cięża i laktacja

Cięża

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach do 1 MAC, nie wykazały dowodów działania toksycznego na płód związanego z podawaniem sewofluranu. Brak jest odpowiednich i

prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży, dlatego sewofluran należy stosować u kobiet w ciąży wyłącznie jeśli jest to wyraźnie konieczne.

Poród

W badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo stosowania sewofluranu dla matek i niemowląt w przypadku użycia do znieczulenia podczas cięcia cesarskiego. Bezpieczeństwo stosowania sewofluranu w porodzie naturalnym nie zostało dotychczas określone.

Z uwagi na farmakologiczne efekty działania, sewofluran działa rozluźniająco na macicę. W badaniach klinicznych podczas porodu odnotowano nasilenie krwotoków macicznych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sewofluran jest wydzielany do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność podając sewofluran kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów i królików nie wykazały zaburzenia płodności przy stosowaniu sewofluranu w stężeniach do 1 MAC.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy poinformować pacjentów, że wykonywanie czynności wymagających sprawności umysłowej, takich jak prowadzenie pojazdów silnikowych lub obsługa niebezpiecznych urządzeń mechanicznych może być upośledzone przez pewien czas po znieczuleniu ogólnym (patrz punkt 4.4).

Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów po znieczuleniu z użyciem sewofluranu przez czas określony przez lekarza anestezjologa.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podobnie jak inne silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, sewofluran może wywoływać zależną od dawki depresję czynności serca i depresję oddechową. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego i są one przejściowe. W okresie pooperacyjnym obserwowano nudności i wymioty – częste objawy obserwowane po zabiegach chirurgicznych i znieczuleniu ogólnym – objawy te mogą wiązać się z zastosowaniem wziewnego leku znieczulenia ogólnego, innych środków podawanych śródoperacyjnie lub w okresie pooperacyjnym bądź z reakcją pacjenta na zabieg chirurgiczny.

Najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane:

U dorosłych pacjentów: niedociśnienie tętnicze, nudności i wymioty;

U pacjentów w podeszłym wieku: bradykardia, niedociśnienie tętnicze i nudności;

U pacjentów pediatrycznych: pobudzenie, kaszel, wymioty i nudności.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych:

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, zalecanej terminologii i częstości występowania. Częstość występowania jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), włączając 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 nieznana. 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 leku w badaniach klinicznych z użyciem sewofluranu i z obserwacji po wprowadzeniu produktu na rynek		
<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna ¹ Reakcja anafilaktoidalna Nadwrażliwość ¹
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	<u>Bardzo często</u> Niezbyst często	Pobudzenie Splątanie
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	<u>Często</u> Nieznana	Senność Zawroty głowy Ból głowy Drgawki ^{2 3} Dystonia
<u>Zaburzenia serca</u>	<u>Bardzo często</u> Często Niezbyst często Nieznana	Bradykardia Tachykardia Całkowity blok przedsionkowo-komorowy Zaburzenia rytmu serca (w tym arytmie komorowe), migotanie przedsionków, skurcze dodatkowe (komorowe, nadkomorowe, rytm bliźniaczy) Zatrzymanie akcji serca ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często	Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Zaburzenia oddychania Depresja oddechowa Kurcz krtani
	Niezbyt często	Bezdech Astma Hipoksja
	Nieznana	Skurcz oskrzeli Duszność ¹ Świszczący oddech ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Wymioty
	Często	Wzmożone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby ^{1 2} Niewydolność wątroby ^{1 2} Martwica wątroby ^{1 2}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Kontaktowe zapalenie skóry ¹ Świąd Wysypka ¹ Obrzęk twarzy ¹ Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Dreszcze Gorączka
	Nieznana	Dyskomfort w klatce piersiowej ¹ Hipertermia złośliwa ^{1 2}
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi Nieprawidłowy wynik testów wątrobowych ⁵ Nieprawidłowa liczba białych krwinek Podwyższony poziom fosforu we krwi ¹
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
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 serca przy operacjach z użyciem sewofluranu.

⁵ Rzadkie przypadki przejściowych zmian w testach czynności wątroby odnotowano przy stosowaniu sewofluranu i środków referencyjnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przejściowe wzrosty poziomu nieorganicznego fluorku w surowicy mogą wystąpić w trakcie lub po znieczuleniu z użyciem sewofluranu. Stężenia nieorganicznego fluorku zazwyczaj osiągają najwyższy poziom w ciągu 2 godzin pod koniec znieczulenia z użyciem sewofluranu i powracają do poziomów przed-operacyjnych w ciągu 48 h. W badaniach klinicznych, podwyższone stężenia fluorku 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 marwicy wątroby, związanych 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, włączając kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, duszność, świszczący oddech, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, pokrzywkę, świąd, skurcz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, zwłaszcza mające związek z długotrwałą ekspozycją na wziewne środki znieczulające, w tym sewofluran.

U osób podatnych, silne 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. Wiele przypadków wystąpiło u dzieci i młodzieży, począwszy od 2 miesiąca życia, u przeważającej części których nie stwierdzono żadnych predysponujących czynników ryzyka. W kilku przypadkach nie były równocześnie podawane żadne inne leki, a przynajmniej jeden przypadek potwierdzony był encefalograficznie (EEG). Przeważnie były to pojedyncze napady drgawkowe, które ustępowały spontanicznie lub po zastosowaniu leczenia, ale stwierdzano także przypadki wielokrotnych napadów. Drgawki występowały w trakcie lub wkrótce po indukcji znieczulenia sewofluranem, w trakcie wybudzania ze znieczulenia oraz w okresie pooperacyjnym do 1 dnia po znieczuleniu. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia drgawek powinni być poddawani ocenie klinicznej podczas stosowania sewofluranu (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania to depresja oddechowa i niewydolność krążenia.

W przypadku oczywistego przedawkowania należy podjąć następujące działania: należy przerwać podawanie sewofluranu i zastosować środki wspomagające: utrzymanie drożności dróg oddechowych pacjenta, rozpocząć sztuczną lub kontrolowaną wentylację czystym tlenem i zapewnić utrzymanie stabilnej czynności układu krążenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego; chlorowcowane węglowodory
kod ATC: N 01 AB 08.

Sewofluran jest chlorowcowanym eterem metyloizopropylowym do wziewnego znieczulenia ogólnego charakteryzującym się szybką indukcją znieczulenia i szybkim wybudzeniem. MAC (najmniejsze stężenie w pęcherzykach płucnych) jest zależne od wieku (patrz punkt 4.2).

Sewofluran wywołuje utratę przytomności, odwracalne zniesienie doznań bólowych i aktywności ruchowej, osłabienie odruchów autonomicznych, hamowanie czynności oddechowej i układu krążenia. Efekty te są zależne od dawki.

Sewofluran charakteryzuje się niskim współczynnikiem podziału krew/gaz (0,65), co pozwala na szybkie wyprowadzenie ze znieczulenia.

Wpływ na układ krążenia: Sewofluran może wywoływać zależne od stężenia w mieszaninie oddechowej zmniejszenie ciśnienia krwi. Sewofluran wykazuje działanie uwrażliwiające mięsień sercowy na arytmogenny efekt podanej egzogennie adrenaliny. Jest to działanie podobne jak obserwowane dla izofluranu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sewofluran jest trudno rozpuszczalny w krwi i tkankach, co skutkuje szybkim osiągnięciem odpowiedniego stężenia pęcherzykowego do wywołania znieczulenia oraz następującą szybką eliminacją aż do zaprzestania podawania znieczulenia ogólnego.

U ludzi mniej niż 5% wchłoniętego sewofluranu ulega metabolizmowi w wątrobie do sześciofluoroizopropanolu (HFIP), przy czym powstają fluorki nieorganiczne i dwutlenek węgla (lub związki jednowęglowe). Po utworzeniu HFIP ulega szybkiej koniugacji z kwasem glukuronowym i eliminacji z moczem.

Szybka i intensywna eliminacja sewofluranu przez płuca redukuje do minimum ilość leku dostępną dla metabolizmu. Metabolizm sewofluranu nie ulega indukcji przez barbiturany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i wielokrotnej nie wykazały toksyczności specyficznej w stosunku do żadnego narządu.

Wpływ na czynności rozrodcze: Przeprowadzone na szczurach badania wpływu na płodność wykazały zmniejszenie częstości implantacji zapłodnionej komórki jajowej i występowania ciąży u zwierząt eksponowanych wielokrotnie na dawki wywołujące znieczulenie. Badania toksyczności przeprowadzone na szczurach i królikach dotyczące wpływu na rozwój płodu nie wykazały żadnych efektów teratogennych. Okres ciąży u szczurów wydłużył się po zastosowaniu stężeń niższych niż anestetyczne w okresie okołoporodowym.

Rozległe badania in-vitro i in-vivo dotyczące mutagenności sewofluranu dały wyniki negatywne. Nie przeprowadzano badań karcynogenności.

Wpływ na krążenie i zużycie tlenu: wyniki badań przeprowadzonych na psach wykazały, że sewofluran nie wywołuje zespołu podkradania i nie zaostrza istniejącego niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania na zwierzętach pokazały, że krążenie wątrobowe i nerkowe jest utrzymywane na dobrym poziomie podczas stosowania sewofluranu.

Sewofluran zmniejsza szybkość metabolizmu tlenu w mózgu ($CMRO_2$) w sposób podobny jak izofluran. Przy stężeniach ok. 2 MAC obserwuje się obniżenie $CMRO_2$ średnio o 50%. Badania na zwierzętach wykazały, że sewofluran nie wpływa znacząco na mózgowy przepływ krwi.

Wpływ sewofluranu na ośrodkowy układ nerwowy: u zwierząt sewofluran znacząco hamował aktywność elektroencefalograficzną (EEG) w porównaniu do równoważnych dawek izofluranu. Nie ma dowodów, aby sewofluran był związany z działaniem padaczkopodobnym w warunkach normokapni (prawidłowa zawartość dwutlenku węgla we krwi) lub hipokapni. W odróżnieniu od enfluranu, próby wywołania aktywności przypominającej napady drgawkowe w EEG w warunkach hipokapni poprzez rytmiczne bodźce słuchowe dały wynik negatywny.

Związek A: Związek A jest produktem rozpadu sewofluranu powstającym w bezpośrednim kontakcie z absorbentami CO_2 . Jego stężenia zazwyczaj wzrastają ze wzrostem temperatury absorbentu, wzrostem stężenia sewofluranu i przy obniżaniu szybkości przepływu świeżego gazu.

Badania na szczurach wykazały zależną od dawki i czasu ekspozycji, odwracalną nefrotoksyczność (martwica pojedynczych komórek kanalka bliższego). Widoczny efekt nefrotoksyczny obserwowano przy stężeniach 25-50 ppm w wyniku 6. i 12. godzinnej ekspozycji. Znaczenie tego efektu u ludzi nie jest znane.

W warunkach klinicznych najwyższe stężenie związku A (przy zastosowaniu wapna sodowanego jako absorbenta CO_2 w obwodzie aparatu do znieczulenia) wynosiło 15 ppm u dzieci i 32 ppm u dorosłych. W układach z zastosowaniem wapna barowanego jako absorbenta CO_2 odnotowywano stężenia do 61 ppm. Chociaż doświadczenie kliniczne ze stosowaniem znieczulenia niskoprzepływowego jest ograniczone, jak dotąd brak jest dowodów występowania zaburzeń czynności nerek wskutek działania związku A.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W warunkach klinicznych, poprzez bezpośredni kontakt ze związkami absorbującymi CO_2 (wapno sodowane, wapno z wodorotlenkiem baru) sewofluran może ulegać degradacji, w wyniku czego powstają niewielkie stężenia Związku A [pięciofluoro-izopropenylofluoro-metyloeteru (PIFE)] i śladowych ilości Związku B [pięciofluoro-metoksy-izopropylofluoro-metyloeteru (PMFE)]. Sewofluran nie jest jedynym związkiem wykazującym interakcje z absorbentami CO_2 . Powstawanie produktów rozpadu w obwodzie aparatu do znieczulenia jest wynikiem wychwytu kwaśnego protonu w obecności silnej zasady (wodorotlenek potasu (KOH) i /lub wodorotlenek sodu (NaOH), co powoduje utworzenie alkeny (Związek A) z sewofluranu. Nie ma potrzeby dostosowywania ani zmiany dawki przy zastosowaniu obwodów z oddychaniem zwrotnym.

Zastosowanie wapna z wodorotlenkiem baru powoduje powstawanie wyższych stężeń Związku A niż użycie wapna sodowanego.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka poj. 250 ml z aluminium, pokrytego od wewnątrz żywicą epoksyfenolową, zamknięta plastikową zakrętką lakierowaną od wewnątrz politetrafluoroetylenem (PTFE).

Wielkość opakowań: 1 lub 6 butelek po 250 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Sewofluran należy podawać przy użyciu parownika specjalnie wykalibrowanego dla sewofluranu i przy użyciu systemu napełniania z kluczem zaprojektowanym specjalnie dla danego parownika do sewofluranu lub też przy użyciu innego systemu napełniania odpowiedniego dla parownika przeznaczonego do sewofluranu. Do podawania tego produktu leczniczego należy stosować jedynie parowniki, dla których wykazano zgodność z tym produktem. Sewofluran ulega degradacji w obecności silnych kwasów Lewisa, które mogą powstawać w skrajnych warunkach na metalowych lub szklanych powierzchniach i dlatego należy unikać stosowania parowników zawierających silne kwasy Lewisa lub takich, które mogą powodować ich tworzenie w warunkach normalnego stosowania.

Nie wolno dopuścić do wyschnięcia absorbentów CO₂ w trakcie podawania wziewnych środków znieczulenia ogólnego. Jeżeli istnieje podejrzenie, że absorbent CO₂ uległ wysuszeniu, należy go wymienić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11883

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

02.11.2005/01.09.2010

DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.06.2012