

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevorane, 100%, płyn wziewny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sewofluran (*Sevofluranum*) 100%.

Nie zawiera substancji pomocniczych. Zawiera co najmniej 300 ppm wody (patrz punkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn wziewny.

Sewofluran jest niepalną, lotną cieczą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Indukcja i podtrzymywanie znieczulenia ogólnego w zabiegach chirurgicznych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych u dorosłych i u dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie wziewne

Premedykacja

Dawkowanie leku stosowanego w premedykacji należy dobierać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta i według uznania anestezjologa.

Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego

Do dawkowania sewofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia podawanego leku.

Indukcja

Dawkę należy dobierać indywidualnie w zależności od wieku i stanu klinicznego pacjenta. Przed zastosowaniem sewofluranu można podać krótko działającą pochodną kwasu barbiturowego lub inny dożylny środek indukujący, a następnie do oddychania sewofluran z tlenem lub z mieszaniną tlenu i podtlenku azotu. U dorosłych i u dzieci wdychane stężenie sewofluranu nieprzekraczające 8% 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%, z jednoczesnym podawaniem podtlenku azotu lub bez podtlenku azotu (patrz punkt 4.5 „Podtlenek azotu”).

Wartości MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) sewofluranu zmniejszają się wraz z wiekiem pacjenta i w wyniku jednoczesnego podawania podtlenku azotu.

Tabela 1
Wartości MAC w zależności od wieku

Wiek pacjenta	Sewofluran z tlenem	Sewofluran z mieszaniną N ₂ O(65%)/O ₂ (35%)
0 – 1 miesiąc*	3,3%	
1 – < 6 miesięcy	3,0%	
6 miesięcy – < 3 lata	2,8%	2,0% **
3 – 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 w terminie. Nie ustalono wartości MAC dla noworodków urodzonych przedwcześnie.
** U dzieci w wieku 1 - < 3 lata stosowano mieszaninę 60% N₂O/40% O₂.

Wybudzenie

Czas wybudzenia po znieczuleniu sewofluranem jest na ogół krótki. Dlatego pacjentom znieczulonym sewofluranem należy po operacji podać wcześniej leki przeciwbólowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wartość MAC maleje wraz z wiekiem. Średnie stężenie sewofluranu potrzebne do osiągnięcia MAC u pacjenta w wieku 80 lat stanowi około 50% stężenia u pacjenta w wieku 20 lat.

4.3 Przeciwwskazania

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

Sewofluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną nadwrażliwością na sewofluran lub inne halogenowe środki do znieczulenia ogólnego (np. działanie hepatotoksyczne w wywiadzie, w tym zazwyczaj zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, leukocytoza i (lub) eozynofilia po znieczuleniu jednym z tych leków).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sewofluran powinien być podawany wyłącznie przez osoby przeszkolone w stosowaniu znieczulenia ogólnego. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do sprzętu służącego do utrzymywania drożności dróg oddechowych, sztucznej wentylacji, dopływu 100% O₂ i resuscytacji krążeniowej.

Sewofluran może powodować depresję oddechową, która może nasilać działanie stosowanych w premedykacji leków narkotycznych lub innych produktów leczniczych powodujących depresję oddechową. Należy kontrolować czynność oddechową i jeśli to konieczne wspomagać oddychanie.

Należy dokładnie znać wartość stężenia sewofluranu podawanego z parownika. Ponieważ wziewne środki znieczulenia mają różne właściwości fizyczne, sewofluran należy podawać wyłącznie przy użyciu specjalnie kalibrowanego dla tego leku parownika. Podawanie środka znieczulenia ogólnego

należy ustalać indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta. Niedociśnienie tętnicze oraz zaburzenia oddychania nasilają się wraz z głębokością znieczulenia.

Wpłynęły pojedyncze doniesienia o wydłużeniu odcinka QT, bardzo rzadko związane z tachykardią komorową typu *torsade de pointes* (w wyjątkowych przypadkach powodującą zgon). Należy zachować ostrożność podczas podawania sewofluranu pacjentom, którzy są podatni na takie zaburzenia (np. pacjenci z wrodzonym zespołem wydłużenia odcinka QT).

Informowano o pojedynczych przypadkach komorowych zaburzeń rytmu serca u dzieci z chorobą Pompego.

Należy zachować ostrożność stosując znieczulenie ogólne, w tym sewofluranem, u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano bardzo rzadkie przypadki łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego pooperacyjnego zaburzenia czynności wątroby lub zapalenia wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki.

Należy zachować ostrożność stosując sewofluran u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jako chorobą podstawową lub stosujących leki, które powodują zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8).

Informowano, że w przypadku wcześniejszego stosowania wziewnych halogenowych środków znieczulenia ogólnego, zwłaszcza w odstępie krótszym niż trzy miesiące, może zwiększyć się ryzyko uszkodzenia wątroby.

Hipertermia złośliwa

U osób wrażliwych, silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, w tym także sewofluran, mogą wyzwać zwiększony metabolizm mięśni szkieletowych, prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i zespołu objawów klinicznych, zwanego hipertermią złośliwą. Hiperkapnia jest pierwszym sygnałem tego zespołu, który może objawiać się sztywnością mięśniową, częstoskurczem, zwiększoną częstością oddechu, sinicą, zaburzeniami rytmu serca oraz (lub) wahaniami ciśnienia tętniczego. Niektóre z tych nieswoistych oznak mogą się również pojawić podczas lekkiego znieczulenia, ostrej hipoksji, hiperkapnii i hipowolemii.

W badaniach klinicznych odnotowano jeden przypadek hipertermii złośliwej. Ponadto odnotowano przypadki hipertermii złośliwej po wprowadzeniu leku do obrotu. W niektórych z nich doszło do zgonu pacjenta.

Leczenie hipertermii złośliwej polega na odstawieniu środka wywołującego ten zespół (np. sewofluranu), dożylnym podaniu soli sodowej dantrolenu (dodatkowe informacje o postępowaniu z pacjentem znaleźć można w drukach informacyjnych dantrolenu sodu) i zastosowaniu leczenia podtrzymującego czynności życiowe. Terapia ta polega na zastosowaniu zdecydowanego postępowania w celu przywrócenia prawidłowej ciepłoty ciała, wspomaganie oddychania i krążenia, gdy to wskazane oraz wyrównaniu zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Z powodu ryzyka wystąpienia w odleglejszym czasie niewydolności nerek, należy kontrolować i podtrzymywać diurezę.

Hiperkaliemia okołoperacyjna

Stosowanie wziewnych środków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajonym oraz jawnym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Jednoczesne zastosowanie sukcynylocholinę związane było z większością, choć nie ze wszystkimi z tych przypadków. U tych pacjentów obserwowano również istotne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy oraz w niektórych przypadkach zmiany w moczu wskazujące na mioglobinurię. Pomimo podobieństwa objawów do objawów obserwowanych w hipertermii złośliwej,

u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy przedmiotowe lub podmiotowe sztywności mięśniowej lub stanu hipermetabolicznego. Zaleca się wczesną i energiczną interwencję polegającą na leczeniu hiperkaliemii i utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie przeprowadzenie badań w kierunku utajonego schorzenia nerwowo-mięśniowego.

Ostrzeżenia ogólne

Zwiększanie stężenia sewofluranu, podczas podtrzymywania znieczulenia, powoduje zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może być związane z głębokością znieczulenia i w takich przypadkach można je skorygować przez zmniejszenie stężenia wdychanego sewofluranu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem tętniczym lub innymi zaburzeniami hemodynamicznymi, np. spowodowanymi przez jednocześnie przyjmowane leki.

Jak w przypadku stosowania wszystkich leków znieczulenia ogólnego, u pacjentów z chorobą wieńcową, aby uniknąć niedokrwienia mięśnia sercowego, istotne jest utrzymanie stałego poziomu parametrów hemodynamicznych.

Przed przeniesieniem pacjenta z sali opieki pooperacyjnej należy dokładnie ocenić stopień wybudzenia ze znieczulenia ogólnego.

Odzyskanie świadomości po podaniu sewofluranu następuje na ogół w ciągu kilku lub kilkunastu minut. Nie badano jednak wpływu tego środka na sprawność intelektualną w ciągu pierwszych 2-3 dni po znieczuleniu. Jak w przypadku innych środków znieczulenia ogólnego niewielkie wahania nastroju mogą się utrzymywać przez kilka dni po podaniu leku (patrz punkt 4.7).

Wymiana przesuszonych pochłaniaczy CO₂

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, zwłaszcza zawierający wodorotlenek potasu. 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 przesuszeniu, np. w wyniku przepuszczania suchego gazu przez pojemniki z pochłaniaczem CO₂ przez dłuższy czas. Obecność produktów rozkładu sewofluranu (alkohol metylowy, formaldehyd, tlenek węgla oraz związki A, B, C i D) stwierdzano w obwodzie oddechowym doświadczalnego zestawu anestetycznego, w którym stosowano przesuszone pochłaniacze CO₂ oraz sewofluran w maksymalnym stężeniu (8%) przez dłuższy czas (≥ 2 h). Stężenia formaldehydu stwierdzane w doświadczalnym zestawie anestetycznym (w którym użyto pochłaniaczy z wodorotlenkiem sodu) były zbliżone do stężeń powodujących łagodne podrażnienie dróg oddechowych. Nie wiadomo, jakie znaczenie kliniczne mają produkty rozkładu sewofluranu powstające w tym ekstremalnym modelu doświadczalnym.

Kiedy lekarz anestezjolog podejrzewa, że pochłaniacz CO₂ jest przesuszony, powinien go wymienić przed rozpoczęciem podawania sewofluranu. Nie zawsze wysuszenie pochłaniacza powoduje zmianę wskaźnika barwnego w większości pochłaniaczy CO₂. Brak istotnej zmiany wskaźnika barwnego nie musi zatem oznaczać odpowiedniego nawodnienia. Pochłaniacze CO₂ należy wymieniać rutynowo, bez względu na barwę wskaźnika.

Niewydolność nerek

Z powodu niewielkiej liczby przebadanych pacjentów nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania sewofluranu u pacjentów z niewydolnością nerek (początkowe stężenie kreatyniny powyżej 1,5 mg/100 ml). Dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek sewofluran należy stosować ostrożnie.

Zabiegi neurochirurgiczne

Sewofluran należy stosować ostrożnie u pacjentów zagrożonych podwyższeniem ciśnienia śródczaszkowego. U tych pacjentów należy podjąć działania w celu zmniejszenia ciśnienia śródczaszkowego np. zastosować hiperwentylację.

Napady drgawek

Informowano o rzadkich przypadkach napadów drgawek w związku ze stosowaniem sewofluranu.

Stosowanie sewofluranu powodowało wystąpienie napadów drgawek u dzieci i młodych dorosłych oraz starszych osób z usposabiającymi do tego czynnikami ryzyka lub bez takich czynników. Podjęcie decyzji o zastosowaniu sewofluranu u pacjentów zagrożonych wystąpieniem napadów drgawek powinno opierać się na ocenie klinicznej. U dzieci należy ograniczyć głębokość znieczulenia. Badanie EEG może pozwolić na ustalenie optymalnej dawki sewofluranu i pomóc w uniknięciu rozwoju aktywności drgawkowej u pacjentów ze skłonnością do napadów drgawek (patrz „Dzieci i młodzież” punkt 4.4, poniżej).

Dzieci i młodzież

Stosowanie sewofluranu powodowało wystąpienie napadów drgawek. W wielu przypadkach wystąpiły one u dzieci (począwszy od 2 miesiąca życia) i młodych dorosłych, w większości bez usposabiających do tego czynników ryzyka. Stosując sewofluran u pacjentów, którzy mogą być zagrożeni wystąpieniem napadów drgawek, należy opierać się na rozważnej ocenie klinicznej (patrz punkt 4.4 „Napady drgawek” i punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność sewofluranu w skojarzeniu z różnymi produktami leczniczymi często stosowanymi podczas zabiegów chirurgicznych, takimi jak: leki działające na ośrodkowy układ nerwowy, leki działające na wegetatywny układ nerwowy, środki zwiotczające mięśnie szkieletowe, leki przeciwbakteryjne, w tym antybiotyki aminoglikozydowe, hormony i ich syntetyczne odpowiedniki, preparaty krwi i leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym adrenalina.

Leki adrenomimetyczne

Podczas narkozy wywołanej przez sewofluran, należy zachować ostrożność stosując leki adrenomimetyczne, jak izoprenalina oraz leki alfa- i beta-adrenomimetyczne, jak adrenalina i noradrenalina ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Adrenalina (epinefryna)

Sewofluran podobnie jak izofluran zwiększa wrażliwość mięśnia sercowego na arytmogenne działanie egzogennej adrenaliny.

Sympatykomimetyki o pośrednim działaniu

Istnieje ryzyko wystąpienia ostrego epizodu nadciśnieniowego podczas jednoczesnego stosowania sewofluranu i sympatykomimetyków o działaniu pośrednim (amfetamina, efedryna).

Nieselektywne inhibitory MAO

Istnieje ryzyko przełomu nadciśnieniowego podczas operacji. Na ogół zaleca się przerwanie leczenia nieselektywnym inhibitorem MAO dwa tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym.

Leki beta-adrenolityczne

Sewofluran może nasilać działanie inotropowe, chronotropowe i dromotropowe leków beta-adrenolitycznych na skutek hamowania sercowo-naczyniowych mechanizmów kompensacyjnych.

Antagoniści wapnia

Sewofluran może wywołać znaczne niedociśnienie tętnicze u pacjentów leczonych antagonistami wapnia, zwłaszcza pochodnymi dihydropirydyny.

Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego jednocześnie z wżewnymi środkami znieczulenia ogólnego ze względu na ryzyko addycyjnego ujemnego efektu inotropowego.

Werapamil

Podczas jednoczesnego podawania werapamilu i sewofluranu obserwowano zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Substancje indukujące izoenzym CYP2E1

Produkty lecznicze i związki chemiczne, które zwiększają aktywność izoenzymu CYP2E1 cytochromu P450, takie jak izoniazyd i alkohol, mogą zwiększać metabolizm sewofluranu i powodować istotne zwiększenie stężeń fluorków w osoczu. Równoczesne stosowanie sewofluranu i izoniazydu może nasilić hepatotoksyczne działanie izoniazydu.

Dziurawiec zwyczajny

Donoszono o wystąpieniu ciężkiego niedociśnienia oraz o dłuższym czasie wybudzania po znieczuleniu wżewnymi halogenowymi środkami znieczulenia ogólnego u pacjentów stosujących długookresowo dziurawiec zwyczajny.

Barbiturany

Sewofluran można podawać z barbituranami powszechnie stosowanymi podczas zabiegów chirurgicznych.

Benzodiazepiny i opioidy

Można oczekiwać, że benzodiazepiny i opioidy zmniejszają wartość MAC sewofluranu w tym samym stopniu jak innych wżewnych środków znieczulenia ogólnego. Sewofluran można podawać z benzodiazepinami i opioidami powszechnie stosowanymi podczas zabiegów chirurgicznych.

Wzajemne potęgowanie działania farmakologicznego, gdy opioidy, takie jak alfentanyl i sufentanyl, podawane są w skojarzeniu z sewofluranem może powodować zmniejszenie częstości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i częstości oddechów.

Podtlenek azotu

Jak w przypadku innych halogenowych wżewnych środków znieczulenia ogólnego, wartość MAC sewofluranu ulega zmniejszeniu, gdy jest on podawany z podtlenkiem azotu - u dorosłych o około 50%, a u dzieci o około 25% (patrz punkt 4.2 „Podtrzymywanie znieczulenia”).

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Podobnie jak inne wżewne środki znieczulenia ogólnego sewofluran nasila i wydłuża czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez niedepolaryzujące środki zwiotczające. Sewofluran stosowany jako środek uzupełniający podczas znieczulenia alfentanylem i podtlenkiem azotu nasila blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego spowodowaną przez pankuronium, wekuronium lub atrakurium. W razie stosowania tych środków zwiotczających razem z sewofluranem, należy modyfikować ich dawki podobnie jak w przypadku ich stosowania z izofluranem. Nie badano wpływu sewofluranu na sukcylocholinę i czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez depolaryzujące środki zwiotczające. Jednoczesne stosowanie sukcylocholinę z wżewnymi środkami znieczulenia ogólnego wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci.

Zmniejszenie dawki środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe podczas indukcji znieczulenia może spowodować niedostateczne zwiotczenie mięśni lub opóźnione wystąpienie

zwiotczenia mięśni pozwalające na intubację. Nasilenie działania środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwuje się bowiem w kilka minut po rozpoczęciu podawania sewofluranu.

Zbadano interakcje sewofluranu z takimi niedepolaryzującymi środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jak wekuronium, pankuronium i atrakurium. Wykazano, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących postępowania i dlatego: (1) w razie intubacji nie należy zmniejszać dawki niedepolaryzujących środków zwiotczających; oraz (2) podczas podtrzymywania znieczulenia dawkę niedepolaryzującego środka zwiotczającego należy zmniejszyć w porównaniu z dawką stosowaną podczas znieczulenia podtlenkiem azotu i opioidem. Podając dodatkowe dawki środków zwiotczających należy kontrolować reakcję na stymulację nerwów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność i ciąża

Badania nad płodnością prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano sewofluran w dawkach dochodzących do wartości 1 MAC, nie wykazały uszkodzenia płodu i zaburzeń płodności. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży i dlatego sewofluran należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

W opublikowanych badaniach prowadzonych na zwierzętach dotyczących niektórych leków znieczulenia ogólnego/sedacyjnych informowano o działaniach niepożądanych związanych z wpływem na rozwój mózgu we wczesnym okresie życia (patrz punkt 5.3).

Poród

W badaniu klinicznym wykazano, że sewofluran stosowany do znieczulenia podczas cięcia cesarskiego jest bezpieczny dla matki i noworodka. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania sewofluranu podczas różnych stadiów porodu siłami natury (przez pochwę).

Sewofluran, podobnie jak inne środki znieczulające, działa rozkurczająco na mięsień macicy, co wiąże się z potencjalnym ryzykiem krwawienia z macicy. Zastosowanie sewofluranu do znieczulenia w położnictwie wymaga oceny klinicznej.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sewofluran lub jego metabolity przenikają do mleka kobiety karmiącej. Ze względu na brak udokumentowanego doświadczenia, kobietom należy zalecić przerwanie karmienia piersią przez 48 godzin po podaniu sewofluranu oraz usunięcie mleka wytworzonego w tym okresie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować, że zaburzenie sprawności psychofizycznej wymaganej do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może się utrzymywać przez pewien okres po znieczuleniu ogólnym (patrz punkt 4.4).

Pacjentom nie wolno prowadzić pojazdów, przez stosowny okres, po znieczuleniu ogólnym przy użyciu sewofluranu.

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 przemijające. Nudności, wymioty i majaczenie 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: bradykardia, niedociśnienie tętnicze i nudności;
- u dzieci: pobudzenie, kaszel, wymioty i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, o przynajmniej możliwym związku ze stosowaniem sewofluranu, wymieniono w tabeli poniżej wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, zalecanej terminologii i częstości występowania. Dla określenia częstości występowania w obrębie każdej grupy przyjęto następujące kryteria: 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. Po wprowadzeniu leku do obrotu działania niepożądane zgłaszano dobrowolnie z populacji o nieznanym współczynniku narażenia. Nie było zatem możliwe określenie rzeczywistej częstości występowania działań niepożądanych i dlatego jest ona „nieznana”. Typ, nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sewofluran były porównywalne do działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali lek referencyjny.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu

Tabelaryczne zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna ¹ Reakcja rzekomoanafilaktyczna Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Często	Pobudzenie Majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często Nieznana	Senność Zawroty głowy Bóle głowy Drgawki ^{2,3} Dystonia
Zaburzenia serca	Bardzo często Często Niezbyt często Nieznana	Bradykardia Tachykardia Całkowity blok przedsionkowo-komorowy Wydłużenie odstępu QT związane z częstoskurczem komorowym <i>torsade de pointes</i> Zatrzymanie pracy serca ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często	Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Często	Kaszel Zaburzenia oddechowe

	Nieznana	Kurcz krtani Skurcz oskrzeli Duszność ¹ Świszczący oddech ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często	Nudności Wymioty Nadmierne 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 Nieznana	Dreszcze Gorączka Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej ¹ Hipertermia złośliwa ^{1,2}
Badania laboratoryjne	Często	Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ⁵ Nieprawidłowa liczba białych krwinek Zwiększenie stężenia fluorków we krwi ¹
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Hipotermia

¹ Patrz punkt 4.8 „Opis wybranych działań niepożądanych”, poniżej.

² Patrz punkt 4.4.

³ Patrz punkt 4.4 „Dzieci i młodzież”.

⁴ Po wprowadzeniu leku do obrotu, odnotowano bardzo rzadko występujące przypadki zatrzymania pracy serca po zastosowaniu sewofluranu.

⁵ Odnotowano sporadycznie występujące przypadki przejściowych zmian wyników prób czynnościowych wątroby po zastosowaniu sewofluranu i produktów referencyjnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas znieczulenia ogólnego sewofluranem i po jego zakończeniu może wystąpić przejściowe zwiększenie stężeń fluorków nieorganicznych w surowicy. Stężenia fluorków nieorganicznych na ogół osiągają wartość maksymalną w ciągu dwóch godzin po zakończeniu znieczulenia ogólnego sewofluranem i powracają do wartości oznaczanych przed zabiegiem operacyjnym w ciągu 48 godzin. W badaniach klinicznych zwiększone stężenia fluorków nie były związane z zaburzeniami czynności nerek.

Istnieją rzadkie doniesienia o pooperacyjnym zapaleniu wątroby. Ponadto, po wprowadzeniu leków do obrotu odnotowano rzadkie przypadki niewydolności wątroby i martwicy wątroby w związku ze stosowaniem silnie działających wziewnych środków znieczulenia ogólnego, w tym sewofluranu. Nie można jednak ustalić z pewnością rzeczywistej częstości występowania tych zdarzeń i ich związku z użyciem sewofluranu (patrz punkt 4.4).

Otrzymano rzadkie zgłoszenia o nadwrażliwości (w tym kontaktowym zapaleniu skóry, wysypce, duszności, świszczącym oddechu, uczuciu dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęku twarzy lub reakcji anafilaktycznej), szczególnie w związku z długotrwałym zawodowym narażeniem na wziewne środki znieczulenia ogólnego, w tym na sewofluran.

U osób wrażliwych, silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego mogą wyzwać stan zwiększonego metabolizmu mięśni szkieletowych, prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i zespołu objawów klinicznych, zwanego hipertermią złośliwą (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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.: + 48 22 49-21-301

fax: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki do znieczulenia ogólnego, kod ATC: N 01 AB 08

Właściwości fizyczno-chemiczne

Sewofluran jest niepalną, niewybuchową, lotną cieczą stosowaną do narkozy wziewnej. Jest fluorową pochodną eteru metyloizopropylowego. Nazwa chemiczna – fluorometylo-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometylo)-etyloeter. Względna masa cząsteczkowa – 200,05.

Sewofluran ma następujące właściwości fizyczno-chemiczne:

Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 760 mm Hg	58,6°C
Ciężar właściwy w temperaturze 20°C	1,520-1,525
Prężność pary (obliczona) w mm Hg**	157 mm Hg w temp. 20°C 197 mm Hg w temp. 25°C 317 mm Hg w temp. 36°C

** Prężność pary w mm Hg obliczona z równania:

$$\text{Log}_{10}P_{\text{vap}} = A + B/T$$

gdzie:

$$A = 8,086$$

$$B = - 1726,68$$

$$T = ^\circ\text{C} + 273,16 \text{ K}$$

Współczynniki rozdziału w temp. 37°C

krew/gaz	0,63-0,69
woda/gaz	0,36
oliwa z oliwek/gaz	47,2-53,9
tkanka mózgowa/gaz	1,15

Średnie współczynniki rozdziału składnik/gaz w temp. 25°C dla polimerów powszechnie stosowanych w aparaturze medycznej;

guma przewodząca	14,0
kauczuk butylowy	7,7
polichlorek winylu	17,4
polietylen	1,3

Sewofluran jest przezroczystą, bezbarwną cieczą. Nie zawiera substancji pomocniczych lub chemicznych stabilizatorów. Sewofluran nie ma ostrego zapachu. Miesza się z etanolem, eterem, chloroformem i eterem naftowym i w nieznacznym stopniu z wodą.

Rozkład sewofluranu

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) jest wysuszony, zwiększa się stężenie sewofluranu lub zmniejsza przepływ świeżego gazu. Sewofluran może ulegać rozkładowi alkalicznemu dwiema drogami. Pierwsza polega na rozpadzie cząsteczki, z której powstaje fluorowodór i eter fluorometylowy pentafluoroizopropylu (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 metoksypochodną – 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, dojdzie może do powstawania formaldehydu, alkoholu metylowego, tlenku węgla, związku A i być może niektórych produktów jego rozkładu – związków B, C i D.

Rozkład powodowany przez kwasy Lewisa

Produkt zawiera nie mniej niż 300 ppm wody, która zapobiega tworzeniu się kwasów Lewisa.

Nie zawiera żadnych innych substancji pomocniczych, ani stabilizatorów.

Właściwości farmakodynamiczne

Na różnych gatunkach zwierząt oraz u ludzi wykazano, że sewofluran jest szybko działającym, nie-drażniącym wziewnym środkiem znieczulenia ogólnego. Podczas wziewnej indukcji znieczulenia dochodziło do szybkiej utraty świadomości, przebiegającej bez powikłań, a następnie do szybkiego wybudzenia po zaprzestaniu podawania leku.

Indukcja znieczulenia przebiega przy minimalnym pobudzeniu lub przy minimalnych oznakach podrażnienia górnych dróg oddechowych, bez nadmiernej ilości wydzieliny w drzewie tchawicz-oskrzelowym i bez pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. W badaniach u dzieci, u których stosowano indukcję znieczulenia przez maskę, częstość występowania kaszlu była statystycznie istotnie mniejsza podczas podawania sewofluranu w porównaniu z halotanem.

Sewofluran, podobnie jak inne silnie działające wziewne środki znieczulenia ogólnego, powoduje zaburzenia oddychania i zmniejsza ciśnienie tętnicze w stopniu zależnym od dawki.

U psów i ludzi próg arytmogenny (dawka adrenaliny wywołująca zaburzenia komorowe) dla sewofluranu był porównywalny z progiem arytmogennym dla izofluranu i wyższy niż dla halotanu. Badania na psach wykazały, że sewofluran nie zmniejsza obocznej perfuzji mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych, częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego u pacjentów zagrożonych niedokrwieniem mięśnia sercowego była porównywalna w przypadku stosowania sewofluranu i izofluranu.

Po zastosowaniu do znieczulenia sewofluranu stwierdzono prawidłowy przepływ krwi w tkankach zwierząt doświadczalnych (badano krążenie wątrobowe, nerkowe, mózgowe). W badaniach na zwierzętach (psy, króliki) oraz w badaniach klinicznych zmiany neurohemodynamiczne (ciśnienie śródczaszkowe, mózgowy przepływ krwi/szybkość przepływu krwi, metabolizm mózgowy tlenu oraz ciśnienie perfuzyjne mózgu) były porównywalne dla sewofluranu i izofluranu. Sewofluran minimalnie wpływa na ciśnienie śródczaszkowe i pozwala na zachowanie reaktywności na CO₂.

Sewofluran nie wpływa na czynność nerek, nawet po dłuższym znieczuleniu trwającym do dziewięciu godzin.

Minimalne stężenie pęcherzykowe (anestetyczne)

Minimalne stężenie pęcherzykowe (anestetyczne) jest stężeniem, przy którym 50% badanej populacji nie reaguje ruchami na pojedynczy bodziec bólowy, jakim jest nacięcie skóry. Tabela 1 podaje wartości MAC sewofluranu dla różnych grup wiekowych (patrz punkt 4.2).

Ustalono, że dla 40-letniego pacjenta wartość MAC sewofluranu podawanego z tlenem wynosi 2,05%. Podobnie jak w przypadku innych halogenowych środków znieczulenia ogólnego wartość MAC zmniejsza się z wiekiem oraz po podaniu sewofluranu w mieszaninie podtlenku azotu i tlenu.

Dzieci

W niektórych opublikowanych badaniach u dzieci zaobserwowano deficyty poznawcze po wielokrotnym lub wydłużonym narażeniu na leki znieczulenia ogólnego we wczesnym okresie życia. Badania te mają znaczne ograniczenia i nie jest oczywiste, czy zaobserwowane działania są wynikiem podania leku znieczulenia ogólnego/sedacyjnego lub innymi czynnikami, takimi jak zabieg chirurgiczny czy choroba podstawowa. Ponadto nowsze opublikowane badania rejestrowe nie potwierdziły tych wyników.

W opublikowanych badaniach niektórych leków znieczulenia ogólnego/sedacyjnych prowadzonych na zwierzętach informowano o działaniach niepożądanych na rozwój mózgu we wczesnym okresie życia (patrz punkt 5.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rozpuszczalność

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. Przypuszczenie to potwierdzono w badaniu klinicznym, w którym mierzono stężenie sewofluranu w gazach wdechowych oraz wydechowych (F_I i F_A). Po 30 minutach wartość F_A/F_I (washin) dla sewofluranu wynosiła 0,85. Wartość F_A/F_{AO} (washout) po 5 minutach wynosiła 0,15.

Dystrybucja

Nie badano oddziaływania sewofluranu na wypieranie leków z połączeń z białkami surowicy i różnych tkanek. *In vitro* wykazano, że inne fluorowane wziewne środki znieczulenia ogólnego wypierają leki z połączeń z białkami surowicy i tkanek. Znaczenie kliniczne tego zjawiska pozostaje niewyjaśnione. Badania kliniczne nie wykazały działań niepożądanych sewofluranu stosowanego u pacjentów otrzymujących leki, które w znacznym stopniu wiążą się z białkami surowicy oraz mają niewielką objętość dystrybucji (np. fenytoina).

Metabolizm

Szybka eliminacja sewofluranu z płuc ogranicza do minimum ilość leku, która ulega biotransformacji. U ludzi < 5% wchłoniętego sewofluranu jest metabolizowane przy udziale izoenzymu 2E1 cytochromu P450 do heksafluoroizopropanolu (HFIP) z uwalnianiem nieorganicznych fluorków i dwutlenku węgla (lub jednowęglowego fragmentu cząsteczki). HFIP szybko sprzęga się z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany jest z moczem. Inne szlaki metaboliczne sewofluranu nie są znane. Sewofluran to jedyny wziewny środek znieczulenia ogólnego, który nie ulega biotransformacji do kwasu trifluorooctowego.

Jony fluorkowe

Czas trwania znieczulenia, stężenie podawanego sewofluranu i skład mieszaniny gazów użytych do znieczulenia wpływa na stężenie jonów fluorkowych.

Barbiturany nie powodują odfluorowania sewofluranu.

U około 7% dorosłych pacjentów, u których oznaczano stężenia fluorków, stwierdzono stężenia powyżej 50 μmol (Program Kliniczny firmy Abbott). U żadnej z tych osób nie stwierdzono istotnego z klinicznego punktu widzenia działania na czynność nerek (patrz punkt 4.5 „Substancje indukujące izoenzym CYP2E1”).

Badania kliniczne

Skuteczność

Przeprowadzono wiele badań klinicznych, w których podawano sewofluran jako środek znieczulający dzieciom i dorosłym. Wyniki tych badań wykazały, że sewofluran powoduje szybką, wolną od komplikacji indukcję znieczulenia oraz szybkie wybudzenie.

W porównaniu z preparatami referencyjnymi po zastosowaniu sewofluranu stwierdzano krótszy czas indukcji znieczulenia oraz szybsze wybudzenie. Pacjenci lepiej reagowali na polecenia i wykazywali lepszą orientację.

Znieczulenie u dorosłych

Indukcja przez maskę

W badaniach u dorosłych, u których podawano sewofluran przez maskę wykazano, że lek powoduje szybką i wolną od komplikacji indukcję znieczulenia.

Podtrzymywanie znieczulenia

W trzech badaniach z udziałem pacjentów leczonych ambulatoryjnie i 25 badaniach z udziałem pacjentów hospitalizowanych, w których wzięło udział 3 591 dorosłych pacjentów (2 022 pacjentów

znieczulano sewofluranem, 1 196 izofluranem, 111 enfluranem i 262 propofolem) wykazano, że sewofluran jest skutecznym środkiem do podtrzymywania znieczulenia.

Wykazano, że sewofluran jest odpowiednim środkiem znieczulenia ogólnego w neurochirurgii, cięciu cesarskim, u pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz u pacjentów zagrożonych niedokrwieniem mięśnia sercowego, poddawanych innym operacjom.

Znieczulenie u dzieci

W dwóch badaniach z udziałem pacjentów leczonych ambulatoryjnie i trzech badaniach z udziałem pacjentów hospitalizowanych, w których wzięło udział 1 498 dzieci (837 pacjentów znieczulano sewofluranem, 661 halotanem) wykazano, że sewofluran jest skutecznym środkiem do indukcji i podtrzymywania znieczulenia.

Indukcja przez maskę

W badaniach u dzieci, którym podawano sewofluran lub halotan przez maskę wykazano, że po sewofluraniu czas indukcji był statystycznie istotnie krótszy, a częstość występowania kaszlu statystycznie istotnie mniejsza niż po halotanie.

Bezpieczeństwo

Badania kliniczne, w których wzięły udział różne populacje pacjentów (dzieci, dorośli, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek, z niewydolnością wątroby, otyli, chorzy poddawani operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, pacjenci leczenia aminoglikozydami lub lekami zwiększającymi metabolizm, pacjenci poddawani wielokrotnym zabiegom operacyjnym, chorzy poddawani zabiegom trwającym ≥ 6 godzin). Wyniki badań laboratoryjnych (aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, stężenia bilirubiny, kreatyniny, azotu mocznikowego) oraz doniesienia lekarzy prowadzących badania, dotyczące częstości występowania działań niepożądanych związanych z czynnością wątroby i nerek wykazały, że sewofluran nie wywierał istotnego z klinicznego punktu widzenia wpływu na czynność tych narządów oraz nie powodował zaostrzenia istniejącego zaburzenia ich czynności w tych badanych populacjach (patrz punkt 4.4 i 4.8). Badania te wykazały również, że nie ma statystycznie istotnych różnic między sewofluranem, a środkami referencyjnymi w odsetkach pacjentów wykazujących zmiany w którymkolwiek z oznaczanych parametrów biochemicznych.

Stwierdzono, że oddziaływanie sewofluranu i środków referencyjnych na czynność nerek, przy użyciu różnych typów obiegu anestetycznych, różnych szybkości przepływów oraz u pacjentów ze stężeniem nieorganicznego fluorku $\geq 50 \mu\text{mola}$ lub niższym było porównywalne.

W badaniach porównawczych częstość występowania niewydolności nerek wynosiła $< 1\%$ zarówno dla sewofluranu (0,17%), jak i dla leków referencyjnych (0,22%; izofluran, halotan, enfluran, propofol) i była podobna do obserwowanej w ogólnej populacji pacjentów leczonych chirurgicznie. We wszystkich przypadkach stwierdzono inną przyczynę zaburzenia czynności nerek lub znaleziono zadowalające wyjaśnienie jego wystąpienia.

Niewydolność wątroby

Podczas badań klinicznych sewofluran był skutecznym i dobrze tolerowanym podstawowym środkiem do podtrzymywania znieczulenia u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha. Sewofluran nie nasila istniejącego już zaburzenia czynności wątroby.

Działania niepożądane ze strony wątroby po wprowadzeniu leku do obrotu, patrz punkty 4.4 i 4.8.

Niewydolność nerek

Działanie sewofluranu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek z początkowym stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($130 \mu\text{moli/l}$). Częstość występowania i wielkość zmian w stężeniu kreatyniny w surowicy wskazują, że sewofluran nie powoduje nasilenia niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sewofluran wykazuje małą toksyczność ostrą u szczurów, myszy, królików, psów i małp. Indukcja znieczulenia przebiega szybko i bez komplikacji, bez szamotania się, chwytania powietrza lub innych reakcji niepożądanych. Śmierć po zastosowaniu stężeń śmiertelnych była spowodowana zatrzymaniem oddychania. U zwierząt doświadczalnych narażenie na sewofluran nie powodowało działania toksycznego na poszczególne narządy, ani toksyczności rozwojowej.

Ekspozycja na działanie sewofluranu (1,4%) przez okres do 10 godzin badana na 344 szczurach szczepu Fischer (znieczulenie następowało w ciągu 2 do 3 minut) nie powodowała zmian czynnościowych lub morfologicznych.

W badaniu nad płodnością typu I wykazano, że sewofluran (narażenie na stężenia równe 1,0 MAC [2,2%]) nie wpływał na rozrodczość samców i samic. Badania typu II i III na szczurach wykazały, że sewofluran nie jest środkiem wykazującym wybiórcze działanie toksyczne w okresie rozwojowym.

Opublikowane wyniki badań na zwierzętach (w tym ssakach naczelnych) dotyczące stosowania dawek powodujących lekkie lub umiarkowane znieczulenie wskazują, że zastosowanie leków znieczulenia ogólnego i sedacyjnych, które blokują receptory NMDA i (lub) potęgują aktywność GABA, w okresie szybkiego wzrostu mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek neuronalnych i oligodendrocytów w rozwijającym się mózgu oraz zmiany w morfologii synaps i neurogenezie, co może być związane z długotrwałymi deficytami poznawczymi. Badaniami tymi objęto leki znieczulenia ogólnego należące do różnych klas. Nie ustalono jak dotąd klinicznego znaczenia tych wyników nieklinicznych (patrz punkt 5.1, *Dzieci*).

Związek A

W badaniu na szczurach szczepu Wistar oznaczono wartość LC_{50} związku A. Wynosiła ona 1050-1090 ppm (narażenie przez 1 godzinę) oraz 400-420 ppm (narażenie przez 3 godziny). Mediany stężeń śmiertelnych wynosiły odpowiednio 1070 i 330 do 490 ppm. U szczurów narażonych długotrwale na działanie związku A w stężeniach 30, 60 lub 120 ppm podczas badania trwającego 8 tygodni (24 ekspozycje, 3 godziny = 1 ekspozycja) nie zaobserwowano widocznych oznak toksyczności poza zmniejszeniem masy ciała u samic w ostatnim dniu badania.

Szczury szczepu Sprague-Dawley inhalowano donosowo, w systemie otwartym, związkiem A w stężeniach 25, 50, 100 lub 200 ppm (0,0025-0,02%). Grupy kontrolne oddychały powietrzem. Stężenie progowe, przy którym obserwowano odwracalne zmiany w moczu i parametrach klinicznych wskazujące na zmiany czynnościowe nerek (zależne od stężenia sewofluranu zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, glukozy, stosunku białko : kreatynina oraz stosunku N-acetyloglukozamidaza : kreatynina) wynosiło 114 ppm związku A. Wszystkie zmiany histologiczne były odwracalne.

Ponieważ wychwytywanie środków wziewnych u małych gryzoni jest znacznie większe niż u ludzi, u gryzoni należałoby oczekiwać większych stężeń leku, związku A (produkt rozkładu sewofluranu) lub 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroetyleny (BCDFE) (produktu rozpadu/metabolitu halotanu). Również aktywność kluczowego enzymu (β -liazy) odpowiedzialnego za nefrotoksyczność haloalkenów jest dziesięciokrotnie większa u szczurów niż u ludzi.

Istnieją doniesienia, z których wynika, że podwyższenie temperatury pochłaniacza, zwiększenie stężenia sewofluranu i zmniejszenie szybkości przepływu świeżego gazu, prowadzi do zwiększenia stężenia związku A. Donoszono, że stężenie związku A znacznie się zwiększa przy przedłużającym się przesuszaniu pochłaniacza Baralyme. W warunkach klinicznych największe stężenie związku A w obwodzie anestetycznym, w którym jako pochłaniacz CO_2 zastosowano wapno sodowane, wynosiło 15 ppm u dzieci i 32 ppm u dorosłych. U pacjentów podłączonych do układów, w których jako pochłaniacz CO_2 zastosowano Baralyme oznaczano stężenia do 61 ppm. Nie jest znane stężenie związku A toksyczne dla człowieka. Chociaż narażenie na sewofluran w układach o małym

przepływie jest ograniczone, nie ma dowodów na zaburzenie czynności nerek wywołane przez związek A.

Związek B

W warunkach klinicznych stężenia związku B w obwodzie anestetycznym nie były większe niż 1,5 ppm. Narażenie inhalacyjne szczurów szczepu Wistar na związek B w stężeniach do 2400 ppm (0,24%) przez 3 godziny nie powodowało zmian parametrów biochemicznych czynności nerek oraz zmian histologicznych tej tkanki.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością. W teście Amesa nie stwierdzono działania mutagennego, a w hodowli komórek ssaków nie stwierdzono aberracji chromosomalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Produkt nie zawiera substancji pomocniczych.

Produkt zawiera co najmniej 300 ppm wody, która jest inhibitorem kwasów Lewisa.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

250 ml

Butelka z polietylenonaftalenu (PEN) z zamknięciem Quik-Fil Mark II w tekturowym pudełku.

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

Sewofluran należy podawać wyłącznie przy użyciu specjalnie kalibrowanego dla tego produktu parownika.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7509

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2013

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