

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Севофлуран Бакстер 100% течност за инхалация с пара
Sevoflurane Baxter 100% inhalation vapour, liquid

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Севофлуран 100% (Sevoflurane 100%)

Помощно вещество с известно действие:
Няма

Лекарственият продукт е съставен единствено от активното вещество, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Течност за инхалация с пара
Бистра, безцветна течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За въвеждане и поддържане на обща анестезия при възрастни и деца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Премедикацията трябва да се избере според нуждата на конкретния пациент и по преценка на анестезиолога.

Хирургическа анестезия

Трябва да е известна концентрацията на севофлуран, която се достига от изпарителя по време на анестезия. Това може да се постигне с използване на изпарител, който е специално калибриран за Севофлуран.

Въвеждане в анестезия

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана и титрирана за постигане на желанния ефект според възрастта и клиничното състояние на пациента.

Може да се прилагат интравенозно краткодействащи барбитурати или други въвеждащи агенти за интравенозно приложение, последвани от инхалиране на севофлуран.

Въвеждане в анестезията със севофлуран може да се постигне при инхалация на 0,5-1,0% севофлуран с кислород (O_2), със или без диазотен оксид (N_2O), с повишаване на севофлуран през 0,5-1,0% до максимална стойност от 8% при възрастни и деца, докато се достигне нужната дълбочина на анестезия. За въвеждане в анестезия при вдишани концентрации до 5% севофлуран обикновено се постига хирургична анестезия за по-малко от две минути. При деца, вдишани концентрации до 7% севофлуран обикновено се постига хирургична анестезия за по-малко от две минути.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040493
Разрешение №	64327
ВГ/МА/ПР	10-01-2024
Способност №	



Поддържане на обща анестезия

Хирургичните нива на анестезия могат да се поддържат с концентрации от 0,5-3% севофлуран и O₂, със или без едновременно употреба на N₂O.

Таблица 1		
Стойности на МАК (Минимална алвеоларна концентрация) за възрастни и педиатрични пациенти според възрастта		
Възраст на пациента (Години)	Съдържание на севофлуран в кислород	Севофлуран в смес от 65% N ₂ O/35%O ₂
0 - 1 месец *	3,3%	
1 - < 6 месеца	3,0%	
6 месеца - < 3 години	2,8%	2,0% [@]
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%
* Доносени новородени деца. МАК при недоносени новородени деца не е определяна.		
[@] При педиатрични пациенти на възраст 1 - <3 години се използва 60% N ₂ O/40% O ₂ .		

Излизане от анестезия

Времената за излизане от анестезия общо взето са кратки след анестезия със севофлуран. Затова пациентите могат да се нуждаят по-рано от следоперативно обезболяване.

Пациенти в напреднала възраст

МАК намалява с нарастване на възрастта. Средната концентрация на севофлуран за достигане на МАК при 80-годишен човек е приблизително 50% от тази, необходима при 20-годишен човек.

Педиатрична популация

Вижте Таблица 1 за стойностите на МАК при педиатрични пациенти според възрастта.

4.3 Противопоказания

Севофлуран не трябва да се използва при пациенти с известна или предполагаема свръхчувствителност към севофлуран или други халогенни анестетици (напр. анамнеза за нарушение на чернодробната функция, треска или левкоцитоза с неизвестен причинител след анестезия с едно от тези вещества).

Севофлуран не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за потвърден хепатит след употреба на халогениран инхалаторен анестетик или минал епизод на неизяснена умерена до тежка чернодробна недостатъчност, придружена от жълтеница, температура и еозинофилия, след анестезия със севофлуран.

Севофлуран не трябва да се използва при пациенти с известно или предполагаемо генетично предразположение за развитие на малигнена хипертермия.

Севофлуран е противопоказан при пациенти с противопоказание за обща анестезия.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Севофлуран трябва да бъде прилаган само от персонал, специално обучен в прилагането на обща анестезия. Задължително е да се осигури възможност за поддържане на свободни и проходими дихателните пътища на пациента, за асистирано дишане, подаване на кислород и



циркулаторна ресусцитация. Всички пациенти анестезирани със севофлуран трябва да бъдат постоянно мониторирани, включително електрокардиография (ЕКГ), артериално налягане (АН), кислородно насищане и парциално налягане на въглеродния двуокис в края на издишването (CO_2). Трябва да е известна точната концентрация на севофлуран, която се доставя от изпарителя. Тъй като летливите анестетици се различават по физичните си свойства, трябва да се използват изпарители, които са специално калибрирани за севофлуран. Приложението на обща анестезия трябва да се индивидуализира въз основа на реакцията на пациента. Хипотонията и респираторната депресия се увеличават при задълбочаване на анестезията.

По време на поддържане на анестезията, повишаването на концентрацията на севофлуран води до дозозависимо понижаване на артериалното налягане. Прекомерното намаляване на артериалното налягане може да има връзка с дълбочината на анестезията и в такива случаи може да бъде коригирано чрез намаляване на концентрацията на севофлуран. Поради неразтворимостта на севофлуран в кръвта, хемодинамични промени могат да настъпят по-бързо, отколкото с някои други летливи анестетици. Възстановяването след обща анестезия трябва да бъде преценено внимателно, преди пациентите да бъдат изведени от отделението за интензивни грижи.

Времената за излизане от анестезия общо взето са кратки след анестезия със севофлуран. Затова пациентите могат да се нуждаят по-рано от следоперативно обезболяване.

Въпреки че възстановяването на съзнанието след приложение на севофлуран обикновено настъпва за минути, ефектът върху интелектуалната функция два или три дни след анестезията не е проучен. Както при други анестетици, незначителните промени в настроението могат да продължат няколко дни след приложението (вж. точка 4.7).

Пациенти с коронарна болест

Както при всички анестетици, поддържането на хемодинамична стабилност е важно, за да се избегне миокардна исхемия при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Пациенти, подложени на акушерски процедури

Севофлуран трябва да бъде прилаган с внимание в акушерството поради релаксиращият му ефект върху матката и увеличение на маточните кръвоизливи (вж. точка 4.6).

Пациенти, подложени на неврохирургични процедури

При пациенти с риск от повишаване на вътречерепното налягане (ICP) се препоръчва севофлуран да се прилага внимателно в съчетание с процедури, намаляващи вътречерепното налягане като хипервентилация.

Припадъци

Съобщени са редки случаи на припадъци във връзка с употребата на севофлуран.

Употребата на севофлуран се свързва с припадъци при деца и юноши, както и при възрастни с и без предразполагащи рискови фактори. Нужна е клинична преценка преди употребата на севофлуран при пациенти с риск от припадъци. При деца дълбочината на анестезията трябва да бъде ограничена. ЕЕГ може да позволи оптимизиране на дозата на севофлуран и да помогне за избягването на припадъци при предразположени пациенти (вж. точка 4.4 – Педиатрична популация).

Пациенти с бъбречно увреждане

Макар че данните от контролирани клинични изпитвания при ниски дебити са ограничени, резултатите от проучвания с хора и животни допускат възможността за бъбречно увреждане, дължащо се на Съединение А. Проучванията при животни и хора показват, че приложените дози на севофлуран за повече от 2 МАК часа и при дебити на чист газ $< 2 \text{ L/min}$ могат да се свързват с протеинурия и глюкозурия. Вижте също точка 5.1.



Нивото на експозиция към Съединение А, при което може да се очаква развитие на клинична нефротоксичност, не е установено. Трябва да се вземат предвид всички фактори относно експозицията на хора към Съединение А, особено продължителността на експозицията, дебита на чист газ и концентрацията на севофлуран.

Концентрацията на вдишания севофлуран и дебитът на чист газ трябва да се коригират за минимизиране на експозицията към Съединение А. Експозициите на севофлуран не трябва да надвишават 2 МАК часа при дебити 1 до <2 L/min. Дебити на чист газ <1 L/min не се препоръчват.

Пациенти с бъбречно нарушение

Севофлуран трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно нарушение (креатинин ≤ 60 ml/min). Бъбречната функция трябва да се следи по време на следоперативния период.

Пациенти с чернодробно заболяване

Има съобщения за редки случаи на лека, умерена или сериозна постоперативна чернодробна дисфункция, както и за хепатит (със или без жълтеница) през пост-маркетинговия период. Трябва да се направи клинична оценка, когато севофлуран се прилага на пациенти със съществуващи чернодробни проблеми или такива, за които е известно, че предизвикват чернодробна дисфункция. При пациенти с доказана чернодробна дисфункция, жълтеница, необяснима температура или еозинофилия след приложението на други инхалаторни анестетици, е препоръчително да се избягва приложение на севофлуран, ако е възможна анестезия с интравенозни лекарствени продукти или локална анестезия (вж. точка 4.8).

Пациенти с митохондриални нарушения

Необходимо е повишено внимание при приложение на обща анестезия, включително севофлуран, при пациенти с митохондриални нарушения.

Състояния на пациента, които налагат съобразяване

С повишено внимание трябва да избира дозата при пациенти с хиповолемия, хипотония, такива в отслабено състояние и други хемодинамично компрометирани пациенти, например поради съпътстващо лечение.

За пациенти с многократна експозиция на халогенирани въглеводороди, включително севофлуран, в относително кратък интервал от време могат да имат повишен риск от възникване на чернодробно увреждане.

Получени са изолирани съобщения за удължаване на QT-интервала, които много рядко са свързани с камерна аритмия тип „torsade de pointes” (в изключителни случаи – с фатален край). Необходимо е повишено внимание при приложение на севофлуран при податливи пациенти.

Малигнена хипертермия

При податливи пациенти мощните инхалаторните анестетици могат да доведат до хиперметаболично състояние на скелетната мускулатура, което от своя страна да предизвика повишена нужда от кислород и клиничния синдром, известен като малигнена хипертермия. Съобщени са редки случаи на малигнена хипертермия при употребата на севофлуран (вж. също точка 4.8). Сигнал за появата на клиничния синдром е наличието на хиперкапния и може да включва мускулна скованост, тахикардия, тахипнея, цианоза, аритмии и/или нестабилно кръвно налягане. Някои от тези неспецифични признаци може да се появят при лека анестезия, остра хипоксия, хиперкапния и хиповолемия. Лечението включва преустановяване на агентите, индуциращи въвеждане в анестезия (напр. севофлуран), приложение на натриев дантролен и прилагане на поддържаща терапия. По-късно може да настъпи бъбречна недостатъчност, затова производството на урина трябва да се следи, ако е възможно. Използването на инхалаторни анестетични агенти трябва да се избягва, ако е възможно.



свързва с увеличение на серумните нива на калий, водещо до сърдечни аритмии и смърт при педиатрични пациенти по време на следоперативния период.

Изглежда, че пациентите с латентно или явно невромускулно заболяване, особено мускулна дистрофия тип Дюшен, са най-уязвими. Едновременно приложение на сукцинилхолин се свързва с повечето от тези случаи, но не с всички тях. При тези пациенти, също така има значително повишение на серумните нива на ензима креатин киназа, а в някои случаи – промени в урината, отговарящи на миоглобинурия. Въпреки приликите в проявата на малигнената хипертермия, никой от тези пациенти не показва признаци или симптоми на мускулна скованост или хиперметаболично състояние. Препоръчва се ранна и агресивна интервенция за лечение на хиперкалемия и резистентни аритмии, както и последващата оценка за латентно невромускулно заболяване.

Подмяна на изсъхнали абсорбери на CO₂

Екзотермичната реакция между севофлуран и абсорбери на CO₂ се потенцира, когато абсорберът на CO₂ се изсуши, напр. след дълъг период на поток от сух газ през бутилката с абсорбера на CO₂. Докладвани са редки случаи на екстремно затопляне, пушек и/или спонтанно запалване на изпарителя по време на приложение на севофлуран с изсушени абсорбери, особено онези, които съдържат калиев хидроксид. Неочаквано забавяне на зададеното увеличаване на концентрацията на севофлуран или неочаквано понижаване на зададената концентрация на севофлуран в сравнение с калибрацията на изпарителя, може да е знак за прегряване на бутилката с абсорбер на CO₂.

Екзотермична реакция, разпад на севофлуран с увеличен интензитет и производство на разпадни продукти могат да настъпят, когато абсорберът на CO₂ изсъхне, като например след дълъг период на преминаване на поток сух газ през металните кутии, в които се съдържа абсорбера на CO₂. Разпадните продукти на севофлуран (метанол, формалдехид, въглероден монооксид и съединения А, В, С и D) се наблюдават в респираторния кръг на експериментална машина за анестезия, когато се използват изсъхнали абсорбенти на CO₂ и максимална концентрация на севофлуран (8%) за продължителни периоди от време (≥ 2 часа). Концентрациите на формалдехид, наблюдавани в респираторния кръг за анестезия (с използването на абсорбери, съдържащи натриев хидроксид), съответстват на нивата, за които е известно, че предизвикват умерено дразнене на дихателните пътища. Клиничното значение на наблюдаваните разпадни продукти при този екстремен експериментален модел не е известно.

Ако лекуващият лекар има подозрение за изсъхване на абсорбера с CO₂, той трябва да се подмени преди приложението на севофлуран. Цветният индикатор на повечето абсорбери на CO₂ не винаги се променя, когато изсъхнат. Ето защо отсъствието на промяна в оцветяването не трябва да се взема като сигурен знак за достатъчна влажност. Абсорберите на CO₂ трябва да се подменят регулярно независимо от цветния индикатор (вж. точка 6.6).

Педиатрична популация

Употребата на севофлуран се свързва с припадъци. Много от тях настъпват при деца и юноши на възраст над 2 месеца, като за повечето от тях няма предразполагащи рискови фактори. Трябва да се направи клинична оценка, когато се използва севофлуран при пациенти, за които може да има риск от припадъци (вж. точка 4.4 – Припадъци).

Бързото излизане от анестезия при деца може за кратко да предизвика състояние на възбуда и да затрудни тяхното съдействие (при около 25% от анестезираните деца).

Съобщени са изолирани случаи на камерна аритмия при педиатрични пациенти, страдащи от болестта на Помпе.

Наблюдавани са дистонични движения, отзвучаващи без допълнително лечение при деца, получавали севофлуран за въвеждане в анестезия. Връзката им с употребата на севофлуран не е доказана.



Синдром на Даун

Значително по-високата честота и степен на брадикардия е наблюдавана при деца със синдром на Даун по време на и след въвеждане в анестезия със севофлуран.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Севофлуран показва безопасност и ефикасност при едновременно приложение с множество вещества, които често се срещат в хирургичната практика, например вещества, действащи върху централната нервна система, вегетативната нервна система, релаксанти на скелетната мускулатура, противоифекциозни вещества, включително аминогликозиди, хормони и синтетични заместители, кръвни деривати и сърдечносъдови лекарства, включително епинефрин.

Диазотен оксид

Както при други халогенирани летливи анестетици, МАК на севофлуран намалява, когато се прилага в комбинация с диазотен оксид. Еквивалентната МАК намалява с приблизително 50% при възрастни и приблизително 25% при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2 – Поддържане на анестезия).

Невромускулни блокери

Както при други инхалаторни анестетици, севофлуран повлиява интензивността и продължителността на невромускулната блокада от недеполяризиращи мускулни релаксанти. Когато се използва като допълнение към анестезия с алфентанил- N_2O , севофлуран потенцира невромускулния блок, индуциран от панкурониум, векурониум или атракуриум. Дозовите корекции за тези мускулни релаксанти, когато се прилагат заедно със севофлуран, са сходни с онези, необходими при изофлуран. Ефектът на севофлуран върху сукцинилхолин и продължителността на деполаризиращата невромускулна блокада не са проучени.

Намаляването на дозата на невромускулните блокиращи агенти по време на въвеждане в анестезия може да доведе до закъснение в появата на условия, подходящи за ендотрахеална интубация или неадекватна мускулна релаксация, тъй като се наблюдава потенциране на невромускулните блокиращи агенти няколко минути след започване на приложението на севофлуран.

Сред недеполяризиращите агенти са проучени взаимодействията между векурониум, панкурониум и атракуриум. При липса на специфични указания: (1) за ендотрахеална интубация не намалявайте дозата на недеполяризиращите мускулни релаксанти; и, (2) по време на поддържане на анестезия, дозата на недеполяризиращите мускулни релаксанти вероятно ще се намали в сравнение със същата при анестезия с N_2O /опиоид. Приложението на допълнителни дози мускулни релаксанти трябва да се ръководи от реакцията на нервна стимулация.

Бензодиазепини и опиоиди

Очаква се бензодиазепините и опиатите да понижат МАК на севофлуран до същите стойности, както при други инхалаторни анестетици. Приложението на севофлуран е съвместимо с бензодиазепини и опиоидни средства, като тази комбинация се използва често в хирургичната практика.

Опиоидите, като фентанил, алфентанил и суфентанил, в комбинация със севофлуран, могат да доведат до синергичен спад на сърдечната честота, артериалното налягане и дихателната честота.

Бета-блокери

Севофлуран може да повиши отрицателния йонотропен, хронотропен и дромотропен ефект на бета-блокерите чрез блокиране на сърдечносъдовите компенсаторни механизми.



Епинефрин/Адреналин

Севofлуран е сходен с изofлуран при сенсibiliзацията на миокарда към аритмогенния ефект на екзогенно приложения адреналин. Пределната доза адреналин, предизвикваща камерни аритмии, е 5 microgram/kg.

Индуктори на CYP2E1

Лекарствени продукти и съединения, които повишават активността на цитохром P450 изoензима CYP2E1, като изониазид и алкохол, могат да увеличат метаболизма на севофлуран и да доведат до значително повишаване на плазмените концентрации на флуориди. Едновременната употреба на севофлуран и изониазид може да потенцира хепатотоксичните ефекти на изониазид.

Индиректни симпатикомиметици

При едновременна употреба на севофлуран и индиректни симпатикомиметични лекарствени продукти (амфетамини, ефедрин) съществува риск от остър хипертоничен епизод.

Верапамил

Наблюдава се нарушение на предсърдно-камерната проводимост при едновременно приложение верапамил и севофлуран.

Жълт кантарион

Съобщено е за тежка хипотония и забавено излизане от анестезия с халогенирани инхалаторни анестетици при пациенти, лекувани продължително време с жълт кантарион.

Барбитурати

Приложението на севофлуран е съвместимо с барбитурати, като тази комбинация често се използва в хирургичната практика.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни или има много ограничени такива за употребата на севофлуран при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), затова севофлуран трябва да се използва по време на бременност и при жени в детеродна възраст, неизползващи контрацепция, само при категорична необходимост.

Раждане

В едно клинично изпитване е демонстрирана безопасността на севофлуран при майки и новородени, когато се използва за анестезия по време на цезарово сечение. Безопасността на севофлуран при вагинално раждане не е демонстрирана.

Трябва да се внимава при анестезия по време на бременност поради релаксиращото действие на севофлуран върху матката и увеличаване на маточното кървене.

Кърмене

Не е известно дали севофлуран се екскретира в кърмата. При кърмачки севофлуран трябва да се прилага с повишено внимание.

Фертилитет

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Няма данни за ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че уменията за извършване на дейности, които изискват повишено умствено внимание, например управление на автомобил или работа с опасни машини, може да бъдат нарушени за известно време след обща анестезия.



4.4). Пациентите не трябва да шофират след анестезия със севофлуран за период, определен от анестезиолог.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на данните за безопасност

Както всички мощни инхалаторни анестетици, севофлуран може да причини дозозависимо потискане на сърдечната дейност и дишането. Повечето от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерени по тежест и са преходни. Гадене и повръщане, чести симптоми след хирургична намеса и обща анестезия, са наблюдавани в постоперативния период. Тези реакции могат да се дължат на инхалаторния анестетик, на други лекарствени продукти, прилагани по време на или след хирургичната намеса, както и на индивидуалната реакция на пациента към хирургичната интервенция.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са, както следва:

При възрастни пациенти: хипотония, гадене и повръщане;

При пациенти в напреднала възраст: брадикардия, хипотония и гадене; и

При педиатрични пациенти: възбуда, кашлица, повръщане и гадене.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в таблична форма

Всички реакции, за които е възможно да са свързани със севофлуран от клинични изпитвания и в постмаркетинговия период, са представени в таблицата по-долу по системо-органната класификация, честотата и предпочитаните термини на MedDRA. Използвано е следното групиране по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения. Нежеланите лекарствени реакции в постмаркетинговия период са доброволно съобщавани от популация с неизвестна степен на експозиция. Затова не е възможно да се оцени действителната честота на нежеланите лекарствени реакции и честотата им е "неизвестна". Видът, степента на тежест и честотата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти, лекувани със севофлуран, в клинични изпитвания са сходни с нежеланите лекарствени реакции при пациентите, лекувани с референтното лекарство.

Данни за нежелани лекарствени реакции, получени от клинични изпитвания и в постмаркетинговия период

Обобщение на най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания със севофлуран и в постмаркетинговия период		
Система-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактична реакция ¹ Анафилактоидна реакция Свръхчувствителност ¹
Психични нарушения	Много чести	Възбуда
	Нечести	Объркване
	Неизвестна	Делириум
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост Замаяност Главоболие
	Неизвестна	Конвулсии ^{2,3} Дистония Увеличено вътречерепно налягане



Сърдечни нарушения	Много чести	Брадикардия
	Чести	Тахикардия
	Нечести	Пълен предсърдно-камерен блок, Сърдечни аритмии (включително камерни аритмии), предсърдно мъждене, екстрасистоли (камерни, суправентрикуларни, свързани с бигеминия),
	Неизвестна	Сърдечен арест ⁴ Камерно мъждене Камерна аритмия тип Torsades de pointes Камерна тахикардия Удължен QT-интервал
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
	Чести	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
	Чести	Дихателно нарушение Респираторна депресия Ларингоспазм Обструкция на дихателните пътища
	Нечести	Апнея Астма Хипоксия
	Неизвестна	Бронхоспазм Диспнея ¹ Хрипове ¹ Спиране на дишането
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Повръщане
	Чести	Хиперсекреция на слонка
	Нечести	Панкреатит
Нарушения на метаболизма и храненето	Неизвестна	Хиперкалиемия
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Неизвестна	Мускулна ригидност
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна	Хепатит ^{1 2} Чернодробна недостатъчност ^{1 2} Чернодробна некроза ^{1 2} Жълтеница



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Неизвестна	Тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Неизвестна	Контактен дерматит ¹ Сърбеж Обрив ¹ Отоци по лицето ¹ Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести Неизвестна	Втрисане Пирексия Болки в гърдите ¹ Малигнена хипертермия ^{1 2} Едем
Изследвания	Чести Нечести	Необичайни нива на кръвната захар Необичайни резултати от изследвания на чернодробната функция ⁵ Необичаен брой бели кръвни клетки Повишени кръвни нива на фосфор ¹ Повишен серумен креатинин
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Хипотермия

¹ Вж. точка 4.8 – Описание на определени нежелани лекарствени реакции.

² Вж. точка 4.4.

³ Вж. точка 4.8 – Педиатрична популация.

⁴ В постмаркетинговия период има много редки съобщения за сърдечен арест в условията на употреба на севофлуран.

⁵ Съобщено е за редки случаи на временни промени в резултатите от изследвания на чернодробната функция при употреба на севофлуран и референтни продукти.

Описание на определени нежелани лекарствени реакции

Може да настъпи временно увеличение на серумните нива на неорганичен флуориди по време или след анестезия със севофлуран. Концентрациите на неорганичен флуориди обикновено достигат своя максимум в рамките на два часа след края на анестезията със севофлуран, а след 48 часа се понижават до предоперативните нива. При клинични изпитвания повишените флуоридни концентрации не се свързват с нарушение на бъбречната функция.

Съобщени са редки случаи на следоперативен хепатит. Освен това, има редки съобщения от постмаркетинговия период за чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза, свързани с употребата на мощни летливи анестетици, в т.ч. севофлуран. Въпреки това действителната честота и връзката на севофлуран с тези събития не може да се установи със сигурност (вж. точка 4.4).

Съобщени са редки случаи на свръхчувствителност (в т.ч. контактен дерматит, обрив, диспнея, хрипове, болки в гърдите, отоци по лицето, уртикария, сърбеж, бронхоспазъм, анафилактични или анафилктоидни реакции) особено във връзка с продължителна професионална експозиция на инхалационни анестетици, включително севофлуран.



При податливи пациенти мощните инхалаторни анестетици може да доведат до хиперметаболично състояние на скелетната мускулатура, което от своя страна да предизвика повишена нужда от кислород и клиничния синдром, известен като малигнена хипертермия (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Употребата на севофлуран се свързва с припадъци. Много от тях са настъпили при деца и юноши на възраст над 2 месеца, като за повечето от тях е нямало предразполагащи рискови фактори. В редица случаи не се съобщава за съпътстващ прием на лекарства, а поне един случай е потвърден с електроенцефалография (ЕЕГ). Въпреки че много от случаите представляват единични припадъци, които изчезват спонтанно или след лечение, има съобщения за случаи на неколнократни припадъци. Настъпвали са припадъци по време или малко след въвеждането в анестезия със севофлуран, по време на излизане от анестезия и в периода на следоперативно възстановяване до един ден след анестезията. При пациенти с риск от припадъци трябва да се направи клинична оценка пред използването на севофлуран (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на Изпълнителна Агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ 8, 1303 София, тел. 02 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране включват респираторната депресия и циркулаторната недостатъчност.

В случай на явно предозиране трябва да се предприемат следните действия: трябва да се прекрати приложението на севофлуран и да се вземат поддържащи мерки: въздухоносните пътища на пациента трябва да се поддържат проходими, трябва да се предприеме изкуствена или контролирана вентилация с чист кислород, както и мерки за поддържане на стабилна сърдечно-съдова дейност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: анестетици, общи; халогенирани хидрокарбони.
АТС код: N01AB08

Севофлуран е инхалационен анестетик, съдържащ халогениран метил изопропил етер, който води до бързо въвеждане и възстановяване от обща анестезия. МАК (минималната алвеоларна концентрация) се променя с възрастта на пациента (вж. точка 4.2).

Севофлуран води до загуба на съзнание, обратимо премахване на болката и моторната активност, намаляване на автономните рефлексии, дихателна и сърдечно-съдова депресия. Тези ефекти са дозозависими.

Севофлуран има нисък коефициент на разделяне кръв/газ (0,65) водещ до бързо възстановяване от анестезията.

Сърдечно-съдови ефекти: севофлуран може да доведе до свързано с концентрацията намаляване на артериалното налягане. Севофлуран води до сенсibiliзиране на миокарда



към аритмогенния ефект на екзогенно приложен епинефрин. Това сенсibiliзиране е подобно на това причинявано от изофлурана.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ниската разтворимост на севофлуран в кръвта и тъканите води до бързо достигане на достатъчна алвеоларна концентрация за въвеждане в анестезия и последващо бързо елиминиране при прекъсване на анестезията.

При човека <5% от абсорбирания севофлуран се метаболизира в черния дроб до hexafluoroisopropanol (HFIP) с отделяне на неорганичен флуорид и въглероден двуокис (или един въглероден фрагмент). Веднъж получен, HFIP бързо се конюгира с глюкуроновата киселина и се елиминира като метаболит с урината.

Бързото и екстензивно белодробно елиминиране на севофлуран намалява количеството, подлежащо на метаболизиране. Метаболизмът на севофлуран не се индуцира от барбитурати.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за токсичност при еднократно и многократно дозиране на севофлуран не показват специфична органна токсичност.

Репродуктивни проучвания:

Проучвания върху фертилитета при плъхове след многократно експониране на анестетични дози показват намаляване на имплантирането и честотата на бременностите. Проучванията за токсичност по отношение на развитието провеждани с плъхове и зайци не показват никакъв тератогенен ефект. При субанестетични концентрации по време на перинаталната фаза плъховете показват удължаване на гестацията.

Проучване при мъжки плъхове показва намалена подвижност и концентрация на сперматозоидите, както и повишена дегенерация на тестисите след хронично излагане на севофлуран (1 MAC севофлуран в продължение на 7 или 14 дни) в сравнение с контролите.

Публикувани проучвания при животни (включително примати) в дози, водещи от лека до умерена анестезия, показват, че употребата на анестетични агенти в периода на бърз мозъчен растеж или синаптогенеза води до загуба на клетки в мозъка, което може да бъде свързано с продължителни когнитивни дефицити. Клиничното значение на тези неклинични открития не е ясно.

Екстензивни *in vitro* и *in vivo* проучвания за мутагенност със севофлуран дават негативни резултати.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Ефекти върху циркулаторната функция и консумацията на кислород: резултатите от проучвания проведени при кучета показват, че севофлуран не води до синдром на коронарно отнемане и не екзацерира предшестваща миокардна исхемия. Проучванията при животни показват, че чернодробната и бъбречна циркулация се поддържат добре по време на приложение на севофлуран.

Севофлуран понижава скоростта на метаболизъм на кислород в мозъка ($CMRO_2$) по начин аналогичен на наблюдавания с изофлуран. При концентрации близки до 2,0 МАК се наблюдава приблизително 50% намаление на $CMRO_2$. Проучвания при животни показват, че севофлуран няма значим ефект по отношение на мозъчното кръвообращение.

Ефекти на севофлуран върху централната нервна система: при животни, севофлуран значимо потиска електроенцефалографската (ЕЕГ) активност сравнено с еквивалентни дози



изофлуран. Няма данни за връзката на севофлуран с епилептиформената активност по време на нормокапния или хипокапния. За разлика от енфлуран, опитите за установяване на гърчоподобна ЕЕГ активност по време на хипокапния с ритмични слухови дразнителни дават отрицателен резултат.

Съединение А: съединение А е деградационен продукт на севофлуран, който се образува в CO_2 -абсорберите. Неговата концентрация нормално се увеличава при повишаване на температурата на абсорбера, на концентрацията на севофлуран и при намаляване на скоростта на приток на свеж газ.

Проучвания проведени при плъхове показват зависима от дозата и от продължителността на експозиция, обратима нефротоксичност (единични клетъчни некрози на проксималните тубулни клетки). При плъхове данни за нефротоксичност могат да се открият след експозиция на 25-50 ppm за 6 и 12 часа. Значението при хора не е известно.

При клинични проучвания най-високата концентрация на съединение А (използвайки soda lime като CO_2 абсорбент в цикъла) е 15 ppm при деца и 32 ppm при възрастни. При системи използващи barium lime като CO_2 абсорбенти са открити концентрации до 61 ppm. Въпреки, че опитът с анестезия с нисък дебит е ограничен понастоящем няма данни за увреждане на бъбречната функция от съединение А.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

В клиничните отделения, севофлуран може да се разгради и да доведе до ниски нива на съединение А [pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE)] и следи от съединение В [pentafluoromethoxy isopropenyl fluoromethyl ether (PMFE)], когато е в директен контакт с CO_2 абсорбенти (Soda lime и barium hydroxide lime). Взаимодействието с CO_2 абсорбенти не е единствено по рода си за севофлуран. Образуването на деградационни продукти в анестезиологичния кръг е резултат на екстракция на киселинния протон в присъствието на силна база (калиев хидроксид (KOH) и/или натриев хидроксид (NaOH)) и от севофлуран се образува алкен (съединение А). Когато се използват затворени системи за дишане не е необходима промяна на дозата или пък промяна в клиничната практика.

Високите нива на съединение А се получават когато се използват barium hydroxide lime, вместо soda lime.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в изправено положение със здраво затворена капачка.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви бутилки от 250 ml, уплътнени с вътрешно лаково покритие от епоксифенолна смола. Бутилките са затворени с пластмасови запушалки на винт или със затваряне на клапан.



Брой в опаковка: 1 или 6 бутилки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Севофлуран трябва да се прилага чрез изпарител, специално калибриран за севофлуран. Пълненето става директно от бутилката чрез интегриран клапан или, в случай на бутилка без интегриран клапан, чрез използването на подходящ адаптер, специално разработен да пасва на изпарителите за севофлуран. Само изпарители показали, че са съвместими с този лекарствен продукт трябва да се използват за приложение. Открито е, че севофлуран подлежи на деградация в присъствието на силни киселини на Lewis, които могат да се образуват на метални или стъклени повърхности при извънредни условия. Трябва да се избягва употребата на изпарители, които съдържат такива силни киселини на Lewis, или такива които могат да ги образуват при нормални условия на работа.

Не трябва да се допуска изсушаването на CO₂ абсорбентите, когато се използват инхалационни анестетици. Ако се подозира, че CO₂ абсорбентите са изсушени, те трябва да бъдат заменени.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бакстер България ЕООД
бул. България 45
1404 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20040493

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2010 год.
Дата на последно подновяване: 26 септември 2014 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

