

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2001287

BG/M/Mb-45-878

06-06-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СЕВОРАН 100% течност за инхалация с пара
SEVORANE 100% inhalation vapour, liquid

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Крайният продукт съдържа само активното вещество севофлуран (*sevoflurane*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Севоран е течност за инхалация с пара.

Севоран е незапалима летлива течност. Севоран се прилага посредством инхалиране на изпарената течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Севоран е показан за увод и поддържане на обща анестезия при възрастни и деца в стационарната и амбулаторна хирургия.

4.2. Дозировка и начин на приложениеПремедикация

Премедикацията трябва да бъде избрана според индивидуалните нужди на пациента и личната преценка на анестезиолога.

Анестезия

Концентрацията на севофлуран, която се доставя от изпарителя трябва да бъде известна по време на анестезията. Това може да се постигне с използване на изпарител, специално калибриран за севофлуран.

Увод в анестезия:

Дозата трябва да бъде индивидуализирана и да се титрира до получаване на желания ефект в зависимост от възрастта на пациента и клиничното му състояние. Могат да бъдат приложени краткотрайно действащ барбитурат или друго интравенозно средство за увод, последвано от инхалирането на севофлуран. Увод със севофлуран може да бъде постигнат със смес с кислород или в комбинация със смеси от кислород и двуазотен окис. При възрастни, инспираторни концентрации до 5% севофлуран обикновено водят до настъпване на анестезия за по-малко от 2 минути. За увод в анестезията, инспираторни концентрации до 8% севофлуран обикновено водят до настъпване на анестезия за по-малко от 2 минути при възрастни и деца.

Поддържане на анестезия:

Хирургичните нива на анестезия могат да се поддържат с концентрации от 0,5 – 3% севофлуран, с или без едновременното приложение на азотен оксид.



Стойности на MAC (минимална алвеоларна концентрация) за възрастни и педиатрични пациенти според възрастта		
Възраст на пациента (години)	Севофлуран в кислород	Севофлуран в 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 години	2,5%	2,0%
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Новородени нормално износени. MAC при преджевременно родени не са определяни.

При педиатрични пациенти е бил използван 60% N₂O/40% O₂.

Излизане от анестезия

Времето за излизане от анестезията е кратко след приложение на севофлуран. Затова пациентите могат да се нуждаят по-рано от облекчаване на пост-оперативната болка.

Пациенти в старческа възраст

Минималната алвеоларна концентрация (MAC) намалява с увеличаване на възрастта. Средната концентрация на севофлуран за постигане на MAC при 80 –годишен пациент е около 50% от тази, необходима при 20-годишен пациент.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

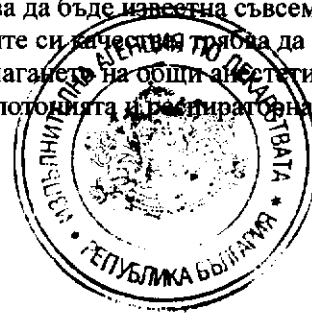
Севоран не трябва да се прилага при пациенти с известна или подозирана чувствителност към севофлуран или към други халогенирани инхалационни анестетици (анамнеза за хепатотоксичност, обикновено включваща повишени чернодробни ензими, температура, левкоцитоза и/или еозинофилия, временно свързани с анестезия с един от тези агенти). Севоран е противопоказан и при пациенти с известна или подозирана генетична предразположеност към малигна хипертермия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Севофлуран може да причини респираторен дистрес, който може да се засили от наркотична премедикация или други средства, водещи до потискане на дишането. Дишането трябва да бъде наблюдавано и при нужда да се премине на асистирано.

Севоран трябва да се прилага само от обучени за приложение на обща анестезия лица. Устройства за поддържане на въздухоносните пътища, изкуствена вентилация, обогатяване с кислород и циркулаторна реанимация трябва да бъдат постоянно на разположение.

Концентрацията на севофлуран, подавана от изпарителя трябва да бъде известна съвсем точно. Тъй като инхалаторните анестетици се различават по физичните си качества трябва да се използват само изпарители, калибрани за севофлуран. Прилагането на общи анестетици трябва да се индивидуализира на базата на отговора на пациента. Хипотонията и респираторната депресия се утежняват при задълбочаване на анестезията.



Докладвано е, че предишна експозиция на халогенирани хидрокарбонови анестетици, особено ако интервалът е по-кратък от 3 месеца, може да повиши възможността за чернодробно увреждане.

Получени са изолирани съобщения за удължен QT интервал, много рядко свързани с torsade de pointes (в изключителни случаи, фатални). Повишено внимание се изисква при прилагане на севофлуран при предразположени пациенти.

Докладвани са изолирани случаи от камерна аритмия при педиатрични пациенти с болест на Pompe.

Повишено внимание е необходимо при прилагане на обща анестезия, вкл. със севофлуран, на пациенти с митохондриални заболявания.

Чернодробни заболявания

От постмаркетингов опит са съобщени много редки случаи на лека, умерена до тежка постоперативна чернодробна дисфункция или хепатит с или без жълтеница. Когато севофлуран се прилага при пациенти с подлежащи чернодробни заболявания или се прилага лечение с лекарства, известни, че причиняват чернодробна дисфункция, трябва да се направи клинична преценка. (вж Нежелани реакции).

Гърчове

Съобщавани са редки случаи на гърчове във връзка с приложението на севофлуран.

Педиатрична популация

Приложението на севофлуран се свързва с гърчове. Повечето от тях са се появили при деца след 2 месечна възраст и подрастващи и по-голямата част от тях не са имали предиспозиция от рискови фактори. При употреба на севофлуран трябва да се направи клинична преценка при пациенти, които могат да имат риск от гърчове.

При някои публикувани проучвания при деца се наблюдават когнитивни дефицити след многократни или продължителни експозиции на анестетици в ранна детска възраст. Тези проучвания имат значителни ограничения и не е ясно дали наблюдаваните ефекти се дължат на приложението на дадения анестетик/седатив или на други фактори като хирургическата интервенция или наличното заболяване. В допълнение, наскоро публикуваните регистрационни проучвания не потвърждават тези открития.

Публикуваните проучвания за ефекта върху животни на някои анестетични/седативни лекарствени продукти съобщават за нежелани ефекти върху мозъчното развитие в ранните етапи на живота (вижте ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ).

Злокачествена хипертермия

При предразположени индивиди мощните инхалаторни анестетици могат да провокират появата на хиперметаболично състояние на скелетната мускулатура, водещо до висока потребност от кислород и клиничен синдром, известен като злокачествена хипертермия.

Клиничният синдром се проявява с хиперкапния и може да включва ригидност, тахикардия, тахипнея, цианоза, аритмии и/или нестабилно кръвно налягане. Някои от тези неспецифични признаци могат да се появят по време на лека анестезия, остра хипоксия, хиперкапния и хиповолемия.

В клинични проучвания е докладван един случай на злокачествена хипертермия. Докладвани са и постмаркетингови случаи на малигна хипертермия. Някои от тях са били фатални.



Лечението включва преустановяване приложението на провокиращите средства (като Севоран), интравенозно приложение на дантролен натрий. (Консултирайте се с информацията на предписване на венозен дантролен натрий за допълнителна информация за контрол на пациента) и поддържаща терапия. Някои лечения включват енергични усилия за възстановяване на нормалната телесна температура, дихателната и циркулаторна поддръжка, както е показано и контрол на електролитно-киселинния баланс. Бъбречна недостатъчност може да се появи на по-късен етап и е необходимо проследяване и поддържане отделянето на урината, при възможност.

Периоперативна хиперкалиемия

Приложението на инхалаторни анестетици в много редки случаи е свързано с повишение на серумните нива на калий, водещо до сърдечни аритмии и смърт при деца по време на постоперативния период. Пациенти с латентно или изявено нервномускулно заболяване, особено мускулна дистрофия на Дюшен, са най-предразположени. Едновременно приложение на сукцинилхолин е свързано с повечето случаи, но не с всички случаи. При тези пациенти са повишени серумните концентрации на креатин киназата и, в някои случаи, се наблюдават промени в урината като миоглобинурия. Независимо от подобните на малигна хипертермия симптоми, никой от тези пациенти не е проявил симптоми на мускулна ригидност или хиперметаболично състояние. Препоръчва се незабавно ранно и агресивно лечение на хиперкалиемията и резистентната аритмия, както и последващо проследяване на латентното нервномускулно заболяване.

Общи предупреждения

По време на поддържане на анестезията, повишаването на концентрацията на севофлуран води до дозо-зависимо понижаване на артериалното налягане. Прекомерното понижаване на артериалното налягане може да бъде свързано с дълбочината на анестезията и в такъв случай може да се коригира чрез намаляване на вдишваните концентрации севофлуран.

Както и при други анестетици, поддържането на стабилна хемодинамика е важно за избягване миокардна исхемия при пациенти с коронарна болест.

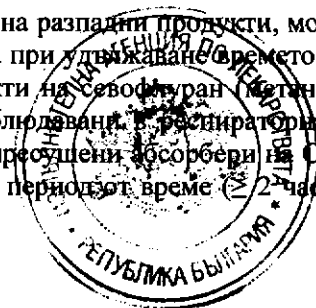
Преди пациентите да бъдат изписани от отделенията за наблюдение след анестезия, трябва да се прецени внимателно тяхното възстановяване от общата анестезия.

Въпреки че възстановяването на съзнанието след прилагане на севофлуран настъпва за минути, не е изследвано въздействието на анестезията върху интелектуалната функция два или три дни след анестезията. Както и при други анестетици, в продължение на няколко дни след приложението могат да персистират леки промени в настроението. Пациентите трябва да бъдат известени, че прояви, изискващи умствена концентрация, като управление на автомобили и опасни машини, могат да бъдат повлияни за известно време след общата анестезия.

Заместване на пресушени абсорбери на CO₂

Има съобщения за редки случаи на свръхпроизводство на топлина, дим и/или спонтанно възпламеняване в анестезиологичната машина по време на едновременната употреба на Севоран с пресушени абсорбери на CO₂, особено такива, съдържащи калиев хидроксид (напр. *Baralyme*). Необичайно забавено повишение или неочаквано понижаване на вдишваните концентрации на Севоран спрямо калибровката на изпарителя може да е свързано с прекомерно загряване на абсорбера на CO₂.

Екзотермична реакция, повишен разпад на севофлуран и образуване на разпадни продукти, може да са налице при пресушаване на абсорбера на CO₂, подобно на това при удвояване времето на преминаване на сух газ през абсорберите на CO₂. Разпадни продукти на севофлуран (метанол, формалдехид, въгледоден окис и Съединение А, В, С и D) са наблюдавани в респираторната циркулация при експериментална анестезия с техника, използваща пресушени абсорбери на CO₂ и максимални концентрации на севофлуран (8%) за продължителен период от време (≥ 2 часа).



Наблюдаваните в респираторната циркулация концентрации на формалдехид при анестезия (при използването на съдържащи натриев хидроксид абсорбери) са преценени като такива, за които е известно, че водят до леко дразнене на дихателните пътища. Клиничната значимост на наблюдаваните разпадни продукти при този екстремен експериментален модел не е известна.

Когато клиницистът подозира, че абсорберът на CO₂ може да е пресушен, последният трябва да се смени. Цветният индикатор на повечето абсорбери на CO₂ не винаги се променя в резултат на изсушаването. Ето защо, липсата на значима промяна на цвета не трябва да се приема като сигурен признак на необходимата хидратация. Абсорберите на CO₂ трябва да се сменят рутинно, независимо от състоянието на цветния индикатор.

Бъбречно увреждане

Поради малкия брой изследвани пациенти с бъбречна недостатъчност (изходен серумен креатинин над 1 mg/dL), безопасността на севофлуран при тази група не е установена все още. Затова продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при тях.

Неврохирургия

При пациенти с риск от повишаване на вътре-черепното налягане, севофлуран трябва да се прилага с повишено внимание с намаляващи налягането дейности като хипервентилация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Бета-симпатикомиметиците като изопреналин и алфа- и бета-симпатикомиметици като адреналин и норадреналин трябва да се прилагат с повишено внимание по време на наркозата със севофлуран поради потенциален риск от камерна аритмия.

Неселективни MAO-инхибитори: риск от криза по време на операцията. Препоръчва се, това лечение да бъде спряно 2 седмици преди операция.

Севофлуран може да доведе до изразена хипотония при пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, особено с дихидропиридинови деривати.

При едновременно приложение на калциеви антагонисти с инхалаторни анестетици следва да има повишено внимание поради риск от адитивен негативен инотропен ефект.

Едновременно приложение на сукцинилхолин с инхалаторни анестетици е свързано с редки случаи на повишаване на нивото на калия в серума, довело до сърдечни аритмии и смърт при педиатрични пациенти по време на пост-оперативния период.

Севофлуран показва безопасност и ефективност, когато се прилага едновременно с широко разнообразие от продукти, често срещани се при хирургични интервенции, като системни централно-нервни агенти, автономни лекарства, релаксанти на скелетната мускулатура, анти-инфекциозни средства като аминоклокозиди, хормони и синтетични заместители, кръвни продукти и сърдечно-съдови лекарства, вкл. Адреналин.

Барбитурати

Приложението на севофлуран е съвместимо с барбитурати, често използвани в хирургичната практика.

Бензодиазепини и опиоиди

Бензодиазепини и опиоиди очаквано намаляват MAC на севофлуран, по същия начин, както и останалите инхалаторни анестетици. Приложението на севофлуран е съвместимо с тях и се прилагат често в хирургичната практика.



Азотен окис

Както при другите халогенирани летливи анестетици, MAC на севофлуран намалява при приложение с азотен окис. Еквивалентът на MAC намалява със средно 50% при възрастни и с 25% при педиатрични пациенти.

Невромускулни блокери

Както при другите инхалационни анестетици, севофлуран повлиява интензивността и продължителността на невромускулната блокада от не-деполяризиращи мускулни релаксанти. Когато се прилага като допълнение на алфентанил-N₂O анестезия, севофлуран потенцира невромускулния блок от панкурониум, векурониум или атракуриум. Адаптирането на дозата на тези мускулни релаксанти, прилагани със севофлуран е подобно на това, изисквано с изофлуран. Ефектът на севофлуран върху сукцинилхолин и продължителността на деполяризиращата невромускулна блокада не са изследвани.

Намаляване на дозата на невро-мускулния агент по време на въвеждане в анестезия може да доведе до забавено начало на състояния, подходящи за ендотрахеална интубация или неадекватна мускулна релаксация, тъй като е наблюдавано потенциране на невромускулните блокери няколко минути след началото на приложението на севофлуран.

Проучвани са взаимодействията сред не-деполяризиращите агенти, векурониум, панкурониум и атракуриум. В липса на специфични указания: (1) при ендотрахеална интубация не трябва да се редуцира дозата на не-деполяризиращите мускулни релаксанти; и (2) по време на поддържане на анестезията, дозата на не-деполяризиращите мускулни релаксанти е подходящо да бъде редуцирана в сравнение с тази при N₂O/опиоидна анестезия. Приложението на допълнителна доза мускулни релаксанти трябва да се води от отговора към нервната стимулация.

Индуктори на CYP2E1

Лекарствени продукти или вещества, които повишават активността на цитохром P450 изоензима CYP2E1, като изониазид и алкохол, могат да повишат метаболизма на севофлуран и да доведат до сигнификантно повишаване концентрациите на плазмения флуорид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет и бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Няма подходящи и добре контролирани проучвания при бременни жени, затова севофлуран може да се прилага по време на бременност само когато е изрично необходимо.

Публикуваните проучвания за ефекта върху животни на някои анестетични/седативни лекарствени продукти съобщават за нежелани ефекти върху мозъчното развитие в ранните етапи на живота (вижте ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ).

Севофлуран, както и другите инхалационни анестетици, има релаксиращ ефект върху матката с потенциален риск от маточно кървене. При приложението на севофлуран за анестезия в акушерството трябва да се направи клинична преценка.

При клинично проучвания, безопасността на севофлуран е демонстрирана при майки и деца, когато е използван за анестезия по време на цезарово сечение. Безопасността на севофлуран при раждане по нормалния начин не е изследвана.



Кърмене

Не е известно дали севофлуран или неговите метаболити се отделя в майчиното мляко. Поради липса на документиран опит, жените трябва да се съветват да прескочат кърменето за 48 часа след прилагането на севофлуран и да изхвърлят кърмата, отделена през този период.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при другите средства, пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че необходимото внимание при извършването на някои дейности, като например работа с потенциално опасни машини, може да бъде нарушено известно време след общата анестезия.

Пациентите не трябва да шофират известен период от време, след анестезия със Севоран.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както при всички мощни инхалаторни анестетици, севофлуран може да доведе до появата на дозо-зависима кардио-респираторна депресия. Повече от нежеланите лекарствени реакции са леки или умерени по тежест и преходни. През пост-оперативния период често са наблюдавани гадене, повръщане и делир с честота, подобна на тази при останалите инхалаторни анестетици. Тези ефекти са чести последствия на хирургичната и общата анестезия и може да се дължат на инхалаторния анестетик, други средства, прилагани по време или след оперативната интервенция, както и на отговора на пациента към самата хирургична процедура.

Най-честите, свързани със севофлуран, нежелани реакции са били гадене (24%) и повръщане (17%). Тревожност е наблюдавана често при деца (23%).

Други често докладваните нежелани реакции са както следва:

При възрастни пациенти – хипотония, гадене и повръщане;

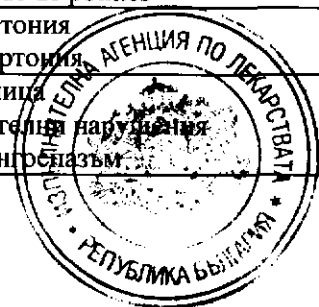
При пациенти в старческа възраст – брадикардия, хипотония и гадене;

При педиатрични пациенти – ажитираност, кашлица, повръщане и гадене.

Всички събития, възможно свързани със севофлуран, са показани в таблицата по-долу съгласно системата MedDRA. Използвана е следната честота за групиране: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ and $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ и $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), вкл. Изолирани съобщения. Видът, тежестта и честотата на нежеланите събития при пациенти на севофлуран са сравними с нежеланите събития в референтната група пациенти.

Най-често срещани нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания със севофлуран

Система орган клас	Честота	Нежелана реакция
Психически нарушения	Много чести	Ажитираност
Нарушения на централната нервна система	Чести	Сомнолентност Замаяност Главоболие
Сърдечни нарушения	Много чести Чести Нечести С неизвестна честота	Брадикардия Тахикардия AV блок Удължаване на QT-интервала Torsade de pointes
Съдови нарушения	Много чести Чести	Хипотония Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Чести	Кашлица Дихателни нарушения Ларингоспазм



Гастро-интестинални нарушения	Много чести Чести	Гадене Повръщане Увеличено слюноотделяне
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Тръпки Пирексия Хипотермия
Изследвания	Чести	Променена кръвна глюкоза Променени чернодробни тестове* Променен левкоцити Повишени флуориди**

* Докладвани са случаи на преходни промени на чернодробните функционални тестове при севофлуран и референтни продукти

**Могат да се появят преходни повишения на серумния неорганичен флуорид по време и след анестезия със севофлуран. Концентрациите му обикновено са най-високи в първите 2 часа от края на анестезията и се връщат към пре-оперативни нива до 48 часа. При клинични проучвания, повишените нива на флуорида не са свързани с увреждане на бъбречната функция.

Пост-маркетингов опит

Докладвани са спонтанно нежелани събития по време на пост-маркетинговия период на севофлуран. Те да докладвани доброволно от популация с неизвестна честота на експозиция. Затова не е възможно да се определи истинската честота на нежеланите реакции или да се прецени причинно-следствена връзка с експозицията на севофлуран.

Постмаркетингови нежелани лекарствени реакции от севофлуран

Система орган клас	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция*** Анафилактодна реакция Свръхчувствителност***
Нарушения на централната нервна система	Конвулсии Дистония
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест [#]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Бронхоспазъм Диспнея*** Хриптене***
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит Чернодробна недостатъчност Чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*** Уртикария Пруритус Контактен дерматит*** Подуване на лицето***
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Злокачествена хипертермия Гръден дискомфорт***

***Могат да бъдат свързани с реакции на свръхчувствителност, особено при продължителна експозиция с инхалаторни агенти

[#]Съществуват много редки пост-маркетингови съобщения за сърдечен арест при употреба на севофлуран



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването 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 чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, трябва да се предприемат следните действия: преустановяване приложението на продукта, поддържане на проходими дихателни пътища и започване на асистирана или контролирана вентилация с чист кислород, както и поддържане на адекватна сърдечносъдова функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нервна система, анестетици, общи, халогенирани, АТС код: N 01AB 08

В различни животински видове, вкл. Човека, севофлуран е демонстрирал, че е бързодействащ и невъзбуждащ агент. Прилагането му е свързано с лека, бърза загуба на съзнание по време на инхалационното въвеждане и бързо възстановяване след прекратяване на анестезията.

Въвеждането в анестезия се постига с минимум възбуда или признаци на дразнене на горните дихателни пътища, без доказателства за прекомерна секреция в трахео-бронхиалното дърво и без стимулация на централната нервна система. При педиатрични проучвания, при които индукцията е проведена с маска, честотата на кашлицата е сигнификантно по-ниска при севофлуран от тази при халотан.

Като всички други мощни инхалационни анестетици, севофлуран потиска дихателната функция и кръвното налягане в зависимост от дозата.

При кучета и хора адреналин-индуцираният аритмогенен праг за севофлуран е сравним с този на изофлуран и по-висок от този на халотан. Изследвания при кучета са демонстрирали, че севофлуран не намалява колатералната миокардна перфузия. При клинични проучвания честотата на миокардната исхемия и инфаркт при пациенти в риск за миокардна исхемия е сравнима при севофлуран и изофлуран.

Проучвания при животни са показали, че регионалното кръвообращение (чернодробна, бъбречна, мозъчна циркулация) се поддържа добре със севофлуран. В двете проучвания при животни (кучета, зайци) и клинични изпитвания, промените в неврохеодинамиката (интракраниално налягане, мозъчно кръвообращение/скорост на кръвообращението, скорост на мозъчния кислороден метаболизъм и мозъчно перфузионно налягане) са били сравними между севофлуран и изофлуран. Севофлуран има минимален ефект върху вътречерепното налягане и дъгазва с 2 отговора.



Севофлуран не засяга способността за бъбречна концентрация на урината, дори и след продължителна експозиция до средно 9 часа.

Минимална алвеоларна концентрация

Минималната алвеоларна концентрация (MAC) е концентрацията, при която 50% от изследваната популация не се движи при стимул на единична кожна инцизия. За еквиваленти на MAC за севофлуран при различни възрастови групи вж Дозировка и начин на приложение. MAC на севофлуран в кислород е определена на 2,05% за 40-годишен възрастен. Както при другите халогенирани агенти, MAC намалява с годините и с прибавяне на азотен окис.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ниската разтворимост на севофлуран в кръвта предполага бързо повишаване на алвеоларната концентрация при въвеждане и бързо спадане при преустановяване на инхалирания продукт. Това е потвърдено в клинично проучване, където са измерени вдишаната и крайната концентрация при издишване (F1 и FA). Отношението F1/FA на 30 минута за севофлуран е било 0,85. Стойността на F1/FAO на петата минута е било 0,15.

Разпределение

Ефектите на севофлуран за изместване на лекарства от серумните и тъканни протеини не са изследвани. Други флуорирани летливи анестетици показват изместване на лекарства от серумните и плазмени протеини ин витро. Клиничната значимост на този факт не е известна. Клинични проучвания са показали липса на нежелани ефекти, когато севофлуран е прилаган на пациенти, приемащи лекарства, свързани във висока степен с тях и с малък обем на разпределение (напр. Фенитоин).

Биотрансформация

Бързото отделяне на севофлуран от белия дроб намалява количеството на анестетика, което се метаболизира. При хора, <5% от абсорбирания севофлуран се метаболизира през цитохром P450 2E1 изоформата до хексафлуоризопропанол с отделяне на флуорид и въглероден диоксид (или един карбонов фрагмент).

Елиминиране

Веднъж образуван, хексафлуоризопропанол бързо се свързва с глюкуронова киселина и се елимира като уринен метаболит. Не са идентифицирани други метаболитни пътища на севофлуран. Това е единственият флуориран летлив анестетик, който не се метаболизира до трифлуорооцетна киселина.

Флуориден йон

Концентрацията на флуоридните йони се повлиява от продължителността на анестезията, концентрацията на приложения севофлуран и състава на газовата смес.

Барбитуратите не водят до дефлуоризацията на севофлуран.

Около 7% от възрастните, оценявани за концентрация на неорганичен флуорид са били с концентрация над 50 μM ; не е наблюдаван клинично значим ефект върху бъбречната функция при никой от изследваните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни показват, че при приложението на севофлуран, издишаната и бъбречна циркулация се поддържат на добро ниво.



Севофлуран понижава скоростта на метаболизъм на кислород в мозъка ($CMRO_2$) по начин, аналогичен на наблюдавания при изофлуран. При концентрации, близки до 2,0 МАК, се наблюдава приблизително 50% редукция на $CMRO_2$. В проучвания при животни е установено, че севофлуран няма статистически значим ефект върху мозъчния кръвен ток.

При животни, севофлуран значимо потиска електроенцефалографската (ЕЕГ) активност, сравнимо с еквивалентни дози изофлуран. Няма данни за връзката на севофлуран и елптиформната 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 дразнители, дават отрицателен резултат.

В множество проучвания при плъхове, Съединение А (виж т.6.2) показва минимална нефротоксичност при концентрации 50-114 ppm за 3 часа. Токсичността се характеризира със спорадични единични клетъчни некрози на проксималните тубулни клетки. Механизмът и значимостта при човека на тази бъбречна токсичност не са установени. Предполага се, че сравнимите за човека прагове на свързаната със Съединение А нефротоксичност са от порядъка на 150-200 ppm. При употреба на *Soda lime* като абсорбер на CO_2 , концентрациите на Съединение А, установени в рутинната клинична практика, са средно 19 ppm при възрастни (максимум 32 ppm).

Публикуваните проучвания при животни (включително примати) в дози, водещи до лека до умерена анестезия, показват, че прилагането на анестетици в рамките на периода на бърз мозъчен растеж или синаптогенеза, води до загуба на клетки в развиващия се мозък, което може да бъде свързано с продължителни когнитивни дефицити. Клиничната значимост на тези неклинични данни не е известна.

Публикуваните проучвания при бременни и млади животни изказват предположението, че употребата на анестетици и седативи, които блокират рецепторите на N-метил D-аспартат и/или потенцират активността на гама аминокбутиричната киселина в рамките на периода на бърз мозъчен растеж или синаптогенеза, могат да доведат до загуба на невронни и олигодендрцитни клетки в развиващия се мозък и до промени в синаптичната морфология и неврогенеза, когато тези препарати бъдат използвани в продължение на над 3 часа. Тези проучвания включват анестетици от различни лекарствени класове. Клиничната значимост на тези неклинични открития предстои да бъде определена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

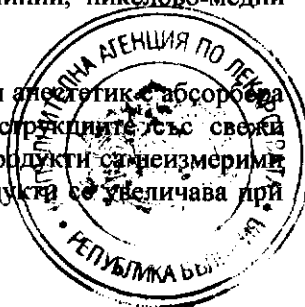
6.1 Списък на помощните вещества

Вода (като инхибитор на люисовата киселина).

6.2 Несъвместимости

Севоран е стабилен при съхранение при нормална (стайна) светлина. В присъствието на силни киселини или топлина не настъпва забележимо разграждане. Севофлуран няма увреждащ (ерозивен) ефект върху стоманените игли, продуктите от месинг, алуминий, никелово-медни сплави, хром-медни сплави или медно-берилиеви сплави.

Химично разграждане може да настъпи при експозицията на инхалаторния анестетик с абсорбера на CO_2 в рамките на уреда за анестезия. При употреба съгласно инструкциите със свежи абсорбери, разграждането на севофлуран е минимално като разпадните продукти са неизмерими и нетоксични. Разграждането на севофлуран и получените разпадни продукти се увеличава при



повишава температурата на абсорбера, изсушаването на абсорбера на CO₂ (особено съдържащите калиев хидроксид, като Baralume), повишаване концентрацията на севофлуран и намаляване притока на свеж газ.

Севофлуран може да бъде подложен на алкално разграждане по два пътя. Първият се осъществява чрез отделянето на хидрогениран флуорид и образуването на (пентафлуороизопрופןил флуорометиллов етер (PIFE), известен още Съединение А. Вторият път на разграждане на севофлуран се осъществява само в присъствието на изсушени абсорбери на CO₂, което води до дисоциацията на севофлуран до хексафлуороизопропанол (HFIP) и формалдехид. HFIP е неактивен, не-генотоксичен, бързо глюкоронизиращ и почистващ се компонент, с токсичност сравнима с тази на севофлуран. Формалдехидът присъства в нормалните процеси на метаболизъм. При експозиция върху силно изсушени абсорбери, формалдехидът може да се разгради по-нататък до метанол и формат. Форматът може да подпомогне образуването на въглероден двуокис в присъствието на високи температури. Метанолът може да взаимодейства със Съединение А и да образува метокси съединение, известно като Съединение В. Съединение В може по-нататък да бъде подложено на допълнително елиминиране чрез чернодробна филтрация, водещо до образуването на Съединение С, D и Е. При силно изсушени абсорбери, особено тези съдържащи калиев хидроксид (напр. Baralume) е възможно образуването на формалдехид, метанол, въглероден двуокис, Съединение А и естествено някои от неговите разпадни продукти, Съединение В, С и D.

6.3 Срок на годност

Препоръчителният срок на годност е 36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температури под 25°C. Да не се замразява. Да се държи здраво затворен.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Бутилки от полиетилен нафталат (PEN), с цвят на кехлибар и вместимост от 100 ml и 250 ml. Не всички опаковки са налични на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Севоран трябва да се прилага посредством специално калибриран за Севорана изпарител, като се използва ключова пълнеща система, проектирана за специфичните за Севорана изпарители, или посредством други, специално разработени за Севорана изпарителни пълнещи системи.

Абсорберите на въглероден диоксид не трябва да се оставят да пресъхнат когато се прилагат инхалационни анестетици. Има съобщения, за взаимодействието на някои халогенирани анестетици със сухия абсорбер на въглероден двуокис и образуването на въглероден окис. Ето защо, за да бъде сведен до минимум риска от образуване на въглероден окис в затворените системи за дишане и вероятността от повишаване нивата на карбоксиемоглобина, абсорберите на въглероден двуокис не трябва да се оставят да пресъхнат. Съобщавани са редки случаи на прекомерно образуване на топлина, дим и възпламеняване на анестезиологичната система при приложението на Севоран със десикирани (силно изсушени) абсорбери на въглеродния двуокис. При подозрение, че абсорберите на въглероден двуокис са пресушени, те трябва да бъдат заменени.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010284

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

06.03.2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

