



# Sevorane

## Příbalová informace

Informace pro použití, čtěte pozorně

### SEVORANE

(Sevofluranum)

Roztok k inhalaci

### Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories Ltd., Queenborough, Velká Británie

### Složení

Sevofluranum 250 ml

### Indikační skupina

Inhalační anestetikum

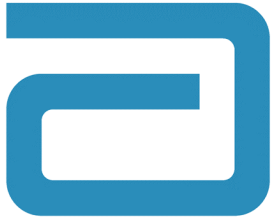
### Charakteristika

Sevofluran je silné inhalační anestetikum, patřící mezi halogenované étery. Je to prchavá kapalina vcelku příjemného pachu. Jeho páry se používají k úvodu do celkové anestezie i k jejímu udržování u hospitalizovaných nemocných i v ambulantní praxi, u dospělých i u dětí.

Chemicky je to fluoromethyl 2, 2, 2- trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl éter, jeho molekulová hmotnost činí 200,05. Bod varu je 58,6°C, parciální tlak par sevofluranu při 20°C je 157 mmHg. Koeficient rozpustnosti krev/plyn byl zjištěn v rozmezí 0,6 - 0,7, což signalizuje mimořádně rychlý nástup účinku i rychlé odeznívání anestezie. V organismu je metabolizováno méně než 5 % celkem podaného množství. Při podávání sevofluranu může dojít ke zvýšení hladiny anorganického fluoru (F<sup>-</sup>) v plazmě. Zvýšená fluorémie vrcholí zhruba za 2 hodiny po skončení expozice, její míra závisí na délce anestezie a koncentraci podávaného sevofluranu a vrací se k normě během 48 hodin. Klinicky významný dopad na renální funkce u člověka nebyl zaznamenán.

Sevofluran je nevýbušný a nehořlavý, nekoroduje nerezovou ocel, mosaz, hliník, chromovanou či poniklovanou mosaz ani slitiny mědi.

Obsah nejméně 0,03 % vody působí jako inhibitor Lewisových kyselin. Nejsou použity žádné jiné přísady nebo chemické stabilizátory.



### *Klinicko-farmakologické údaje*

Úvod do anestezie i probouzení jsou velmi rychlé. Hloubka znecitlivění se rychle mění v souladu se změnami vdechované koncentrace par sevofluranu. Sevofluran nemá analgetické účinky - při rychlém odeznívání anestezie je nezbytné včas zajistit dostatečnou analgezií.

Obdobně jako jiná halogenovaná inhalační anestetika sevofluran vykazuje v míře úměrné dávce tlumivý vliv na kardiovaskulární ústrojí. Tento vliv je chirurgickou stimulací v průběhu operace částečně kompenzován. Vzestup vdechované koncentrace sevofluranu snižuje střední arteriální krevní tlak bez větší změny tepové frekvence. Sevofluran vykazuje sice nevelký, avšak nezpochybnitelný negativně inotropní účinek. Pokles krevního tlaku je způsoben především poklesem periferní cévní rezistence, takže minutový objem srdeční je ovlivněn menší měrou. Sevofluran nezvyšuje hladiny cirkulujících katecholaminů v plazmě, není arytmogenní, ani nezvyšuje citlivost myokardu na účinek cirkulujících katecholaminů. Sevofluran vede k útlumu dýchání. Míra útlumu přímo souvisí s hloubkou znecitlivění, klesá ventilací odpověď na vzestup PaCO<sub>2</sub> a hladina CO<sub>2</sub> v organizmu zvolna narůstá. Minutová ventilace je snížena především poklesem dechového objemu. Dýchání je třeba pečlivě sledovat a zvážit zavedení umělé plicní ventilace. Páry sevofluranu nedráždí dýchací cesty ani nezvyšují tracheobronchiální sekreci. Sevofluran relaxuje hladkou svalovinu bronchů. Sevofluran nevykazuje žádnou křečovou aktivitu, na EEG působí vzestup voltáže a pokles frekvence. Má jen minimální vliv na výši nitrolebního tlaku a reaktivita mozkových cév na změny PaCO<sub>2</sub> je zachována. Zachována je i autoregulace průtoku krve mozkem. Bezpečnost jeho používání u nemocných s nitrolební hypertenzí však není jednoznačně prokázána a tam, kde je přítomno riziko zvýšení nitrolebního tlaku by měl být sevofluran používán s nejvyšší opatrností a při použití ostatních postupů nitrolební hypertenzi snižujících, jako je např. hyperventilace.

Napětí příčně pruhovaného svalstva je použitím sevofluranu výrazně sníženo. V sevofluranové anestezii je možné, nikoliv však doporučeno, provádět přímou laryngoskopii i tracheální intubaci bez použití svalových relaxancií. Spotřeba nedepolarizujících svalových relaxancií je v sevofluranové anestezii snížena a jejich účinek je sevofluranem výrazně potencován.

U lidí je metabolizováno méně než 5 % (1 – 5 %) spotřebovaného sevofluranu. Tento nízký podíl je způsoben převažující rychlou eliminací dýchacím ústrojím. Sevofluran je metabolizován v játrech systémem cytochromu P450, přičemž je uvolňován fluoridový iont, oxid uhličitý a hexafluoroisopropanol (HFIP). Hexafluoroisopropanol je dále v játrech konjugován s kyselinou glukuronovou a vyloučen v moči. Známé induktory cytochromového systému P450 (např. isoniazid a etylalkohol, nikoliv však barbituráty) zvyšují podíl metabolizovaného sevofluranu.

### **Indikace**

SEVORANE lze užít k úvodu do celkové anestezie i k jejímu dalšímu vedení u dětí i u dospělých. Lze jej používat jak u hospitalizovaných nemocných, tak při anestezii u ambulantně prováděných výkonů.



## **Kontraindikace**

SEVORANE nesmí být použit u osob se známou přecitlivělostí na sevofluran či jiná halogenová anestetika. Je také kontraindikován u pacientů s epizodou maligní hypertermie v anamnéze či tam, kde na základě genetických souvislostí existuje podezření na možnost vzniku maligní hypertermie.

## **Nežádoucí účinky**

Sevofluran může stejně jako ostatní účinná inhalační anestetika v závislosti na dávce způsobovat útlum dýchacího a oběhového systému. Nežádoucí účinky jsou většinou lehké nebo středně závažné a přechodné. V pooperačním období byly pozorovány nauzea a zvracení, což jsou běžné následky operace a celkové anestezie, které mohou být způsobeny inhalačním anestetikem, dalšími látkami podávanými v průběhu operace nebo po operaci či pacientovou odpovědí na chirurgický výkon.

## **Údaje o nežádoucích účincích odvozené z řízených klinických studií**

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %), které se považují za pravděpodobně související s podáním sevofluranu byly celkově: nauzea, zvracení, zvýšený kašel a hypotenze.

U dospělých pacientů nejčastější nežádoucí účinky ( $\geq 10\%$ ) byly: nauzea, zvracení a hypotenze.

U pacientů vyššího věku byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) hypotenze, nauzea a bradykardie.

U dětí byly nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) zvracení, neklid, zvýšený kašel a nauzea.

Typ, závažnost a frekvence nežádoucích účinků u pacientů, jimž byl podáván sevofluran jsou srovnatelné jako u pacientů, jimž byly podávány referenční látky.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 1 %), které se považují za pravděpodobně související s podáním sevofluranu byly celkově:

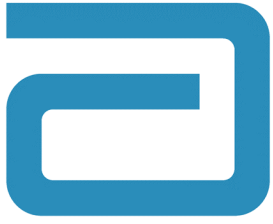
nauzea, zvracení, zvýšený kašel, hypotenze, neklid, spavost, zimnice, bradykardie, závratě, zvýšené slinění, poruchy dýchání, hypertenze, tachykardie, laryngospasmus a horečka.

Stejně jako při použití jiných anestetik může i při podávání sevofluranu dojít k přechodnému zvýšení glykemie a hodnot bílého krevního obrazu.

Koncentrace anorganického fluoridu v séru se mohou při anestezii sevofluranem a po ní přechodně zvýšit, obecně vrcholí do dvou hodin po ukončení anestezie sevofluranem a k předoperačním hodnotám se vracejí do 48 hodin. Zvýšené koncentrace fluoridu nebyly v klinických studiích spojeny se zhoršením funkce ledvin.

Při podávání sevofluranu a referenčních látek byly hlášeny příležitostné případy přechodných změn funkčních jaterních testů.

Stejně jako u jiných anestetik mohou po dobu několika dní po anestezii přetrvávat drobné změny nálady.



### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Existují vzácné zprávy o pooperační hepatitidě. Byly také hlášeny vzácné případy selhání a nekrózy jater, jež byly spojeny s užitím silných těkavých anestetik, včetně sevofluranu, jejich skutečný vztah k sevofluranu je však nejistý.

Stejně jako u ostatních anestetik:

- byly u dětí, které dostaly sevofluran při úvodu do anestezie, hlášeny případy dystonických pohybů se spontánním odezněním, přičemž souvislost se sevofluranem byla nejistá.
- může po podání sevofluranu v mimořádně vzácných případech dojít k aktivitě podobné záchvatům. Hlášené případy měly krátké trvání a při probouzení z anestezie nebo v pooperačním období nebyly prokázány žádné abnormality.
- byly hlášeny vzácné případy maligní hypertermie (viz odstavce Kontraindikace a Upozornění) a alergické reakce, jako vyrážka, kopřivka, svědění, bronchospasmus, anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce (viz odstavce Kontraindikace).

### **Interakce**

SEVORANE výrazně potencuje účinek nedepolarizujících svalových relaxancií a jejich dávkování je vhodné přiměřeně redukovat. Spotřebu nedepolarizujících svalových relaxancií je možno snížit o jednu třetinu až o polovinu.

MAC sevofluranu je snížena současným použitím oxidu dusného (viz tabulka ve stati Dávkování a způsob podání), stejně jako jeho spotřebu snižují ostatní látky tlumící CNS (opioidy, benzodiazepiny, propofol a j.).

Látky indukující cytochromový systém P450 (např. isoniazid a etylalkohol, nikoliv však barbituráty) zvyšují podíl metabolizovaného sevofluranu.

### **Dávkování a způsob podání**

SEVORANE musí být podáván vždy ve známé koncentraci a jeho dávkování musí být přesné, může být podáván pouze samostatným kvantitativním odpařovačem.

Mimo oxid dusný snižují hodnotu MAC i opioidy, benzodiazepiny, propofol a některé další látky tlumící CNS. Hodnota MAC se snižuje i v těhotenství a za hypotermie.

*Premedikace:* Její volba závisí především na potřebách jednotlivých nemocných a rozhoduje o ní příslušný anesteziolog. Použití anticholinergika je možné a je otázkou volby.

*Úvod do anestezie:* Dávkování je individuální a v souladu s věkem a klinickým stavem pacienta a je upravováno podle požadovaného účinku. Inhalaci přípravku SEVORANE mohou předcházet krátkodobě působící barbituráty či jiné intravenózní indukční přípravky.

SEVORANE lze podávat ve směsi s kyslíkem nebo v kombinaci s oxidem dusným.

Vdechování koncentrace do 5 obj. % u dospělých a do 7 obj. % u dětí obvykle vede během 2 minut k dosažení hloubky znecitlivění, potřebné k provedení chirurgického výkonu.

U dětských i dospělých pacientů bez premedikace může být pro úvod do anestezie užito vdechování koncentrace sevofluranu až do 8 obj. %.

*Vedení anestezie:* K udržování potřebné hloubky znecitlivění se používá SEVORANE v koncentraci 0,5 - 3 obj. % ve směsi s kyslíkem či s kyslíkem a oxidem dusným.

Hodnoty MAC (minimální alveolární koncentrace) sevofluranu v závislosti na věku jsou uvedeny v tabulce:



Hodnoty MAC pro dospělé i dětské pacienty podle věku		
Věk pacienta (Roky)	Procento sevofluranu v kyslíku	Procento sevofluranu ve směsi 65 % N <sub>2</sub> O/35 % O <sub>2</sub>
0 - 1 měsíc*	3,3 %	
1 - < 6 měsíců	3,0 %	
6 měsíců - < 3 roky	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 %

\* Novorozenci musí být donošení, neboť MAC pro nedonošence nebyly stanoveny.  
\*\* Ve skupině pediatrických pacientů mezi 1 -< 3 let byla užitá směs 60 % N<sub>2</sub>O/40 % O<sub>2</sub>

*Probouzení z anestezie:* Zotavování bývá rychlé a obvykle nekomplikované (nauzea a zvracení jsou nicméně možné), z tohoto důvodu mohou pacienti vyžadovat včasnější zajištění pooperační analgezie. Rychlé probuzení u dětí může krátkodobě navodit stav agitovanosti a obtížné spolupráce (cca 1/4 anestezovaných dětí).

*Osoby vyššího věku:* Podobně jako při použití jiných anestetik se spotřeba sevofluranu snižuje (viz tabulka).

#### *Způsob podání*

SEVORANE může být podáván pouze kvalifikovaným anesteziologem pomocí sevofluranového kvantitativního odpařovače. Musí být bezprostředně k dispozici pomůcky a přístroje k udržování průchodných dýchacích cest, umělou ventilaci, léčbu kyslíkem a pro oběhovou resuscitaci.

### Upozornění

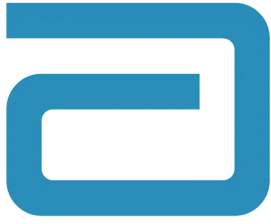
*Obecná upozornění:* Stejně jako jiná účinná anestetika může být SEVORANE podáván pouze na vhodně vybavených anesteziologických pracovištích anesteziologem, seznámeným s vlastnostmi a působením přípravku a vyškoleným v péči o anestezovaného pacienta.

Přípravek lze podávat pouze specifickým kvantitativním odpařovačem. Je doporučeno použití technických prostředků, umožňujících monitoraci koncentrace par sevofluranu ve vdechované i ve vydechované směsi plynů.

#### *Náhrada vyschlé náplně pohlčovače CO<sub>2</sub>*

Při používání sevofluranu v kombinaci s vyschlou náplní pohlčovače CO<sub>2</sub>, zejména u náplní s obsahem hydroxidu draselného (např. Baralyme), byly vzácně hlášeny případy neobvyklého zahřívání, kouře a/nebo spontánního vzplanutí v anesteziologickém přístroji. S nadměrným zahříváním pohlčovače CO<sub>2</sub> může být spojen neobvykle zpomalený vzestup nebo neočekávaný pokles vdechované koncentrace sevofluranu oproti koncentraci nastavené na odpařovači. Barva indikátoru většiny pohlčovačů CO<sub>2</sub> se nemusí v důsledku vyschnutí měnit. Náplň pohlčovače CO<sub>2</sub> by se tedy měla měnit pravidelně bez ohledu na zbarvení indikátoru.

*Stabilita sevofluranu:* V kontaktu s náplní pohlčovače CO<sub>2</sub> se sevofluran rozkládá za vzniku velmi malého množství „sloučeniny A“ (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl éter - PIFE) a stopových množství „sloučeniny B“ (pentafluoromethoxyisopropyl fluoromethyl éter - PMFE). Množství sloučeniny A narůstá při zvýšení teploty náplně pohlčovače CO<sub>2</sub>, při vzestupu



koncentrace sevofluranu, při snížení příkonu čerstvých plynů do anesteziologického dýchacího systému a při použití Baralyme<sup>R</sup> jako náplně pohlčovače CO<sub>2</sub>. I když sloučenina A je u některých laboratorních zvířat (potkanů) považována za potenciálně nefrotoxickou, není prokázáno, že to má nějaký význam u lidí.

Některá halogenovaná inhalační anestetika reagují s náplní pohlčovače CO<sub>2</sub> za tvorby CO. V zájmu minimalizace jakéhokoliv rizika (hromadění stop CO v dýchacím okruhu a nárůst hladiny karboxyhemoglobinu v krvi operovaného) se doporučuje udržovat náplň pohlčovače CO<sub>2</sub> stále mírně zvlhčenou.

*Použití v těhotenství:* Bezpečnost aplikace v těhotenství nebyla stanovena, proto lze sevofluran podat těhotným, jen když přínos léku jednoznačně převyšuje možná rizika.

*Použití při císařském řezu:* SEVORANE se v klinické studii jevil jako bezpečné anestetikum pro matku i dítě.

*Použití při kojení:* Není známo, zda je SEVORANE vylučován do mateřského mléka, proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jeho podání kojící matce.

*Starší osoby:* Se zvyšujícím se věkem se hodnoty MAC snižují (viz tabulka v odstavci Dávkování a způsob podání).

*Neurochirurgie:* Pacientům s rizikem zvýšení nitrolebního tlaku je třeba podávat sevofluran opatrně a současně použít metody, které nitrolební tlak snižují jako je např. hyperventilace.

*Maligní hypertermie:* U vnímavých jedinců mohou halogenovaná inhalační anestetika, včetně sevofluranu, indukovat hypermetabolický stav kosterního svalstva vedoucí k enormně zvýšené spotřebě kyslíku a k rozvoji klinického syndromu zvaného maligní hypertermie. V klinických studiích byl hlášen jeden případ maligní hypertermie. Klinický syndrom se ohlašuje hyperkapnií a může se projevovat jako svalová ztuhlost, tachykardie, tachypnoe, cyanóza, arytmie a/nebo nestabilní krevní tlak. Některé z těchto nespecifických příznaků se mohou objevit též při mělké anestezii, akutní hypoxii, hyperkapnií a hypovolemii. Léčba maligní hypertermie spočívá v okamžitém vysazení vyvolávajících látek, intravenózním podání dantrolenu sodného a v podpůrné léčbě. (Pro další informace o léčbě pacienta si přečtěte informace o přípravku s obsahem intravenózního dantrolenu sodného.). Později se může vyskytnout selhání ledvin, proto je zapotřebí sledovat a udržovat diurézu, pokud je to možné.

Užívání inhalačních anestetik bylo ve vzácných případech spojeno s vzestupem sérových hladin draslíku, které u dětských pacientů vyústilo až v srdeční arytmiie a úmrtí během postoperačního období. Nejvíce zranitelní se jeví pacienti s latentním a stejně tak i s ověřeným neuromuskulárním onemocněním, zejména s Duchennovou svalovou dystrofií. S většinou z těchto případů bylo spojeno současné užití sukcinylcholinu.

*Předávkování:* V jednoznačném případě předávkování se řiďte těmito pokyny: přerušete podávání sevofluranu, zajistěte průchodnost dýchacích cest, začněte s asistovanou nebo řízenou ventilací kyslíkem a pečujte o kardiovaskulární aparát.

*Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:* několik dní po celkové anestezii se pacient musí vyhnout činnostem vyžadujícím plnou pozornost, jako je řízení motorových vozidel, obsluha nebezpečných strojů nebo činění právních úkonů.

**Uchovávání**

Při teplotě do 25 °C.

**Varování**

Použití výhradně anesteziologem zaškoleným v používání sevofluranu.  
Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.  
Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**Balení**

Hnědá PEN láhev s uzávěrem Quick-Fil nebo hnědá PEN láhev s uzávěrem ROPP, krabička  
Velikost balení : 250 ml

**Datum revize textu**

20.2.2008