

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	3538, 18.11.08
Одобрено:.....	23/30.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sevofane / Севоран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Sevofane трябва да се подава посредством изпарител, калибриран специално за употреба със Sevofane, така че подаваната концентрация да може да се контролира адекватно.

Стойностите на MAC (минималната алвеоларна концентрация) за севофлуран се понижават с възрастта и с добавянето на двуазотен окис. Представената по-долу таблица показва средните стойности на MAC за различните възрастови групи.

ВЛИЯНИЕ НА ВЪЗРАСТТА ВЪРХУ MAC НА СЕВОФЛУРАН		
Възраст на пациента (в години)	Севофлуран в кислород	Севофлуран в 65% N ₂ O/35% O ₂ *
<3	3,3 – 2,6%	2,0%
3 - <5	2,5%	Няма данни
5 – 12	2,4%	Няма данни
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

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



Увод в анестезия:

Дозата трябва да бъде индивидуална за всеки отделен пациент и да се титрира до получаване на желания ефект в зависимост от възрастта 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 в смес с кислород или в комбинация със смеси от кислород и двуазотен окис. При възрастни, инспираторни концентрации до 5% севофлуран обикновено водят до хирургична анестезия за по-малко от 2 минути. При деца, инспираторни концентрации до 7% севофлуран обикновено водят до хирургична анестезия за по-малко от 2 минути. Алтернативно, за увод в анестезия при пациенти без премедикация, могат да се използват инспираторни концентрации до 8% севофлуран.

Поддържане на анестезия:

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

Пациенти в напреднала възраст: Както при другите инхалаторни средства, за поддържане на хирургична анестезия обикновено са необходими по-ниски концентрации на Sevogane.

Излизане от анестезия:

Времето за излизане от анестезия със Sevogane обикновено е кратко. Ето защо, пациентите може да се нуждаят от ранно постоперативно обезболяване.

4.3 Противопоказания

Sevogane не трябва да се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към севофлуран. Sevogane е противопоказан и при пациенти с известна или подозирана генетична предразположеност към малигнена хипертермия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Sevogane 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. Sevogane трябва да се прилага с помощта на изпарител, специално калибриран за употреба със Sevogane, така че прилаганата концентрация да може точно да се контролира. Със задълбочаване на анестезията хипотонията и потискането на дихателната функция се увеличават.

По време на поддържане на анестезията, повишаването на концентрацията на севофлуран води до дозо-зависимо понижение на артериалното налягане. Прекомерното понижение на артериалното налягане може да бъде свързано с дълбочината на анестезията и в такъв случай да се коригира чрез намаляване на вдишваните концентрации севофлуран. Излизането от обща анестезия трябва внимателно да се прецени, преди пациентът да бъде изведен от отделението за реанимация.



Злокачествена хипертермия: При предразположени индивиди мощните инхалаторни анестетици може да провокират появата на хиперметаболично състояние на скелетната мускулатура, водещо до висока потребност от кислород и клиничен синдром, известен като злокачествена хипертермия. Лечението включва преустановяване приложението на провокиращите средства (като Sevofane), интравенозно приложение на дантролен натрий и поддържаща терапия. Поради възможността от появата на бъбречна недостатъчност в по-късен етап, е необходимо проследяване и поддържане отделянето на урината, при възможност.

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. Състоянието е описано при пациенти с латентно или изявено нервномускулно заболяване, особено мускулна дистрофия на Дюше. Повече, но не всички такива случаи са свързани с приложението на суксаметоний. При тези пациенти са наблюдавани признаци на мускулно увреждане с повишаване на серумните концентрации на креатин киназата и миоглобинурия. Тези пациенти **НЯМАТ** класическите признаци на малигна хипертермия, като мускулна ригидност, бързо повишение на телесната температура или повишен разход на кислород и образуване на въглероден двуокис. Препоръчва се незабавно и активно лечение на хиперкалиемията и аритмията. Необходимо е и последващо проследяване на латентното нервномускулно заболяване.

Поради малкия брой проучени пациенти с бъбречна недостатъчност (изходни стойности на серумния креатинин над 133 $\mu\text{mol/l}$), безопасността при приложението на Sevofane при тази група пациенти все още не е напълно установена. Ето защо, при пациентите с бъбречна недостатъчност, Sevofane трябва да се прилага с повишено внимание.

Sevofane води до ниски концентрации на Съединение А (пентафлуороизопронил флуорометил етер (PIFE)) и следи от Съединение В (пентафлуорометокси изопронил флуорометил етер (PMFE)), при пряк контакт с CO_2 -абсорбери. Концентрациите на Съединение А се повишават: с повишаване температурата в абсорбера, повишаване концентрацията на анестетика, понижаване скоростта на газовия дебит и най-вече при употреба на *Baralyme* вместо *Soda lime* (вж. също Фармацевтични данни).

При някои проучвания с плъхове е наблюдавана нефротоксичност при животните, изложени на концентрации на Съединение А, превишаващи нормално наблюдаваните концентрации в рутинната клинична практика. Механизмът на тази бъбречна токсичност при плъхове е неизвестен, а значимостта при човека не е установена (за допълнителна информация, вж. т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Има съобщения за редки случаи на свръхпроизводство на топлина, дим и/или спонтанно възпламеняване в анестезиологичната машина по време на едновременната употреба на Sevofane с пресушени абсорбери на CO_2 , особено такива съдържащи калиев хидроксид (напр. *Baralyme*). Необичайно забавено повишение или неочаквано понижение на вдишваните концентрации на Sevofane в сравнение с калибровката на изпарителя може да е свързано с прекомерно загряване на абсорбера на CO_2 .

Когато клиницистът подозира, че абсорберът на CO_2 може да е пресушен, последният трябва да се смени. Цветният индикатор на повечето абсорбери на CO_2 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.

Екзотермична реакция, повишен разпад на севофлуран и образуването на разпадни продукти, може да е налице при пресушаване абсорберът на CO₂, подобно на това при удължаване 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 екстреман експериментален модел не е известна.

Опитът с многократна експозиция на Sevoflurane е много ограничен. Въпреки това, няма очевидни разлики в нежеланите реакции при първата и последващите експозиции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти се потенцира от севофлуран. Ето защо, при едновременното приложение на тези продукти със Sevoflurane, е необходимо адаптиране на тяхната доза.

Севофлуран е подобен на изофлуран по отношение на чувствителността на миокарда към аритмогенният ефект на екзогенно приложения адреналин.

Стойностите на MAC (минимална алвеоларна концентрация) на севофлуран намаляват с добавянето на азотен окис, показано в таблицата за Ефектите на възрастта върху MAC на севофлуран (вж. т. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Както и при останалите средства, след приложението на интравенозни анестетици като пропофол, може да са необходими по-ниски концентрации на севофлуран.

Метаболизмът на севофлуран може да се повиши от известните индуктори на CYP2E1 (напр. изониазид и алкохол), но не се индуцира от барбитурати.

4.6 Бременност и кърмене

С изключение на едно проучване при Цезарево сечение, няма други проучвания при бременни жени, включително по време на периода на раждане. Опитът при цезарево сечение е ограничен до едно проучване при малък брой пациенти.

При плъхове и при зайци са провеждани репродуктивни проучвания с дози до 1 MAC.



Не са наблюдавани ефекти върху мъжката и женска репродуктивна способност. При плъховете е установено понижение теглото на плода, съпроводено с повишени скелетни промени, само при токсични за майката концентрации. При зайците не са наблюдавани никакви нежелани ефекти върху плода. Севофлуран не е показал тератогенен ефект.

Ето защо, Sevofane трябва да се използва по време на бременност, единствено при категорична необходимост.

Не е известно дали севофлуран се отделя в майчиното мляко, което налага повишено внимание при приложението на Sevofane при кърмещи жени.

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 Sevofane.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както при всички мощни инхалаторни анестетици, Sevofane може да доведе до появата на дозо-зависима кардио-респираторна депресия. Повече от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерено по тежест и преходни. През пост-оперативния период често са наблюдавани гадене и повръщане, 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 операция.

Данните за нежеланите лекарствени реакции са получени от контролирани клинични проучвания, проведени в Съединените щати и Европа при над 3 200 пациента. Видът, тежестта и честотата на нежеланите реакции при пациентите на Sevofane са сравними с тези при пациентите, на които са приложени други инхалаторни анестетици.

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

Други чести нежелани реакции ($\geq 10\%$), свързани с приложението на Sevofane в най-общия случай са повишена кашлица и хипотония.

Освен гадене и повръщане други чести нежелани реакции ($\geq 10\%$) според разпределението по възраст са: при възрастни – хипотония, при пациенти в напреднала възраст – хипотония и брадикардия, при деца – тревожност и повишена кашлица.



Нечести, свързани със Sevofane нежелани реакции (1-<10%, най-общо) са тревожност, сънливост, втрисане, брадикардия, замаяност, повишена саливация, нарушение на дишането, хипертония, тахикардия, ларингит, треска, главоболие, хипотермия, повишение на аспартат-аминотрансферазата (SGOT).

Редки (<1%, най-общо) нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са: аритмии, повишение на лактат дехидрогеназата (ЛДХ), повишение на аланин-аминотрансферазата (SGPT), хипоксия, апнея, левкоцитоза, камерни екстрасистоли, надкамерни екстрасистоли, астма, обърканост, повишен креатинин, задръжка на урината, гликозурия, предсърдно мъждене, пълен AV-блок, бигемия, левкопения.

Злокачествена хипертермия и остра бъбречна недостатъчност се съобщавани много рядко.

Има редки съобщения за алергични реакции като обрив, уртикария, сърбеж, бронхоспазъм, анафилактични или анафилактоидни реакции.

Има редки съобщения за пост-оперативен хепатит. Освен това, в пост-маркетинговия период рядко са съобщавани случаи на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза, свързани с мощни инхалаторни анестетици, включително Sevofane. Въпреки това, истинската честота и причинно-следствената връзка със Sevofane не е напълно установена.

В изключително редки случаи е възможна появата на конвулсии след приложението на Sevofane, по-специално при деца.

Има много редки съобщения за белодробен оток.

Както при останалите анестетици, има съобщения за спонтанно отзвучаващи спазми и мускулни потрепвания при деца, възникващи при приложението на Sevofane за увод в анестезия, но причинно-следствената връзка със Sevofane не е установена.

Лабораторни промени:

Както при останалите анестетици е възможна появата на временно повишение на глюкозата и белите кръвни клетки.

Съобщавани са редки случаи на преходни промени в чернодробните функционални тестове при приложението на севофлуран.

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

Промените на клиничните ефекти на Sevogane бързо следват промените на вдишваните концентрации.

Сърдечносъдови ефекти

Както всички останали инхалаторни средства, севофлуран потиска сърдечно-съдовата функция по дозозависим начин. В едно проучване с доброволци, повишените концентрации на севофлуран са довели до понижаване на средното артериално налягане, но без промени в сърдечната честота. Sevogane не е довел до промяна на плазмените концентрации на норадреналин в това проучване.

Ефекти върху нервната система

Няма данни за появата на гърчове по време на програмата за клинично разработване.

При пациенти с нормално интракраниално налягане (ИКН) Sevogane оказва минимален ефект върху ИКН при запазен отговор към CO₂. Безопасността на Sevogane не е проучена при пациенти с повишено ИКН. При пациенти с риск от повишение на ИКН Sevogane трябва да се прилага с повишено внимателно, едновременно с предприемането на понижаващи ИКН действия, като хипервентилация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ниската разтворимост на севофлуран в кръвта трябва да доведе до бързо повишаващи се при започване и бързо намаляващи при преустановяване приема на инхалаторния анестетик алвеоларни концентрации.

При човек се абсорбират <5% от абсорбирания севофлуран. Бързото и екстензивно елиминиране чрез белия дроб свежда до минимум наличните за метаболизиране количествата анестетик. Севофлуран се дефлуорира от ензимната система цитохром р450(CYP)2E1, което води до образуването на хексафлуороизопропанол (HFIP) с освобождаване на неорганичен флуорид и въглероден диоксид (или един въглероден фрагмент). След това HFIP бързо се конюгира с глюкуроновата киселина и се екскретира в урината.

Метаболизмът на севофлуран може да се ускори от известните индуктори на CYP2E1 (като изониазид и алкохол), но не се индуцира от барбитурати.

Преходно повишение на серумните концентрации на неорганичен флуорид може да настъпи по време и след анестезия със севофлуран. В общия случай, концентрациите на неорганичен флуорид достигат максимума си до 2 часа след края на анестезията и се връщат до пред-оперативните си нива в рамките на 48 часа.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни показват, че при приложението на севофлуран чернодробната 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 проучванията при животни е установено, че севофлуран няма статистически значим ефект върху мозъчния кръвен ток.

При животни, севофлуран значимо потиска електроенцефалографската (ЕЕГ) активност, сравнено 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 дразнителни, дават отрицателен резултат.

В множество проучвания при плъхове, Съединение А 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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода (като инхибитор на люисовата киселина).

6.2 Несъвместимости

Sevoflurane 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 увеличават при повишаване температурата на абсорбера, изсушаването на абсорбера на CO_2 (особено съдържащите калиев хидроксид, като Baralyme), 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 (пентафлуороизопронил флуорометил 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 очистващ 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. Baralyme) 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 Данни за опаковката

Бутилки от полиетилен нафталат (PEN), с цвят на кехлибар и вместимост от 100 ml и 250 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Sevoflurane трябва да се прилага посредством специално калибриран за Sevoflurane изпарител, като се използва ключова пълнеща система, проектирана за специфичните за Sevoflurane изпарители, или посредством други, специално разработени за Sevoflurane 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 Sevofane със десикирани (силно изсушени) абсорбери на въглеродния двуокис. При подозрение, че абсорберите на въглероден двуокис са пресушени, те трябва бъдат заменени.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent
ME11 5EL
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) 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

Юни 2007 г.

