**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**SEVORANE®**

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Sevoflurane 100 % W/W

**3.** **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Υγρό πτητικό για γενική αναισθησία.

**4.** **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το σεβοφλουράνιο ενδείκνυται για την εισαγωγή και διατήρηση γενικής αναισθησίας σε χειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων και παιδιών είτε σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς είτε στα εξωτερικά ιατρεία.

**4.2** **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Προνάρκωση:** η προνάρκωση επιλέγεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και κατά την κρίση του αναισθησιολόγου.

**Χειρουργική Αναισθησία**

Πρέπει να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου που χορηγούνται. Για αυτό το λόγο, το σεβοφλουράνιο πρέπει να χορηγείται με εξαερωτήρα ειδικά διαβαθμισμένο και σχεδιασμένο για τη χρήση του, που να επιτρέπει τον ακριβή έλεγχο των χορηγουμένων πυκνοτήτων.

***Εισαγωγή***

Η δόση εξατομικεύεται και καθορίζεται σύμφωνα με την ηλικία και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η εισαγωγή μπορεί να γίνει με βαρβιτουρικό βραχείας δράσης ή με άλλο ενδοφλέβιο αναισθητικό και να επακολουθήσει η εισπνοή σεβοφλουρανίου. Η εισαγωγή με σεβοφλουράνιο γίνεται με τη χορήγησή του σε οξυγόνο ή με μείγματα οξυγόνου και υποξειδίου του αζώτου. Eισπνεόμενες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου μέχρι και 8 % συνήθως προκαλούν χειρουργική αναισθησία σε λιγότερο από 2 λεπτά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

***Διατήρηση***

Επιθυμητά επίπεδα χειρουργικής αναισθησίας διατηρούνται με πυκνότητες σεβοφλουρανίου 0,5 - 3% με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση υποξειδίου του Αζώτου (βλέπε παράγραφο 4.5 *Υποξειδίου του Αζώτου*).

***Ηλικιωμένοι***

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά, απαιτούνται συνήθως χαμηλότερες πυκνότητες σεβοφλουρανίου για τη διατήρηση χειρουργικής αναισθησίας. Οι τιμές MAC ελαττώνονται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Οι μέσες συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου που απαιτούνται για την διατήρηση της αναισθησίας είναι της τάξης του 50 % των συγκεντρώσεων που απαιτούνται σε άτομα ηλικίας 20 ετών.

***Ανάνηψη***

Μετά από αναισθησία με σεβοφλουράνιο, ο χρόνος ανάνηψης είναι γενικά σύντομος. Για το λόγο αυτό, μπορεί να χρειαστεί νωρίτερα μετεγχειρητική αναλγησία.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το σεβοφλουράνιο αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία κληρονομικής προδιάθεσης σε κακοήθη υπερπυρεξία.

Το σεβοφλουράνιο αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία ευαισθησίας στο σεβοφλουράνιο ή σε άλλα αλογονωμένα εισπνεόμενα αναισθητικά (ιστορικό ηπατοτοξικότητας, συνήθως συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ηπατικών ενζύμων, πυρετού, λευκοκυττάρωσης και/ή ηωσινοφιλίας προσωρινά σχετιζόμενης με την αναισθησία με έναν από αυτούς τους παράγοντες).

**4.4** **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το σεβοφλουράνιο θα πρέπει να χορηγείται μόνο από άτομα τα οποία είναι ειδικά εκπαιδευμένα στη χορήγηση γενικής αναισθησίας. Θα πρέπει να διατίθενται τα απαραίτητα μέσα για την διατήρηση ελεύθερων αεροφόρων οδών, εφαρμογή τεχνητής αναπνοής, χορήγηση οξυγόνου και καρδιαγγειακή ανάνηψη.

Η συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου που χορηγείται από ένα εξαερωτήρα πρέπει να είναι γνωστή με ακρίβεια. Επειδή τα πτητικά αναισθητικά διαφέρουν ως προς τις φυσικές τους ιδιότητες, μόνο εξαερωτήρες ειδικά βαθμονομημένοι για το σεβοφλουράνιο πρέπει να χρησιμοποιούνται. Η χορήγηση της γενικής αναισθησίας πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς. Καθώς το επίπεδο της αναισθησίας βαθαίνει η υπόταση και η αναπνευστική καταστολή αυξάνουν.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT, οι οποίες πολύ σπάνια σχετίζονται με torsade de pointes (σε εξαιρετικές περιπτώσεις μοιραίες). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το σεβοφλουράνιο χορηγείται σε ευπαθείς ασθενείς.

Μεμονωμένες περιπτώσεις κοιλιακής αρρυθμίας αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Pompe.

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση γενικής αναισθησίας συμπεριλαμβανομένου του σεβοφλουρανίου σε ασθενείς με μιτοχονδριακές διαταραχές.

***Γενικές***

Κατά τη διατήρηση της αναισθησίας η αύξηση των συγκεντρώσεων του σεβοφλουρανίου επιφέρει δοσοεξαρτώμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να σχετίζεται με το βάθος της αναισθησίας και σε τέτοιες περιπτώσεις διορθώνεται μειώνοντας τις εισπνεόμενες πυκνότητες του σεβοφλουρανίου.

Όπως και με όλα τα αναισθητικά η διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας είναι σημαντική για την αποφυγή ισχαιμίας μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Η ανάνηψη από τη γενική αναισθησία πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή πριν οι ασθενείς εγκαταλείψουν την αίθουσα ανάνηψης.

Αν και η ανάνηψη μετά από χορήγηση του σεβοφλουρανίου συμβαίνει εντός λίγων λεπτών, η επίδραση στη νοητική λειτουργία για δυο ή τρεις ημέρες μετά την αναισθησία δεν έχει μελετηθεί. Όπως συμβαίνει και με άλλα αναισθητικά, μικρές αλλαγές στη διάθεση ενδέχεται να επιμένουν για αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών).

***Ηπατική λειτουργία***

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ήπιας, μέτριας και σοβαρής μετεγχειρητικής ηπατικής δυσλειτουργίας ή ηπατίτιδας με ή χωρίς ίκτερο έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Η κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη όταν το σεβοφλουράνιο χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υποκείμενες ηπατικές καταστάσεις ή υπό θεραπεία με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Έχει αναφερθεί ότι προηγούμενη έκθεση σε αλογονωμένα αναισθητικά υδρογονανθράκων, ειδικά εάν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο από 3 μήνες, μπορεί να αυξήσει το ενδεχόμενο ηπατικής βλάβης.

***Κακοήθης Υπερπυρεξία***

Σε γενετικά ευαίσθητα χοιρίδια, το σεβοφλουράνιο προκάλεσε κακοήθη υπερπυρεξία. Το σύνδρομο αυτό εκδηλώνεται με υπερκαπνία και ενίοτε με μυϊκή δυσκαμψία, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, αρρυθμίες και /ή διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση. Μερικά από αυτά τα μη ειδικά συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν κατά την ελαφρά αναισθησία, την οξεία υποξία, την υπερκαπνία και την υποoγκαιμία.

Στις κλινικές μελέτες αναφέρθηκε μόνο μία περίπτωση κακοήθους υπερθερμίας.

Σε ευαίσθητους ασθενείς, η χορήγηση ισχυρών εισπνεόμενων αναισθητικών συμπεριλαμβανομένου και του σεβοφλουρανίου μπορεί να προκαλέσει μια υπέρμετρη αύξηση του μεταβολισμού των σκελετικών μυών, υψηλή απαίτηση σε οξυγόνο που καταλήγει στο κλινικό σύνδρομο που είναι γνωστό ως κακοήθης υπερπυρεξία (βλ. επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες).

Για την αντιμετώπισή του απαιτείται διακοπή των εκλυτικών παραγόντων, ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου δαντρολένιου και υποστηρικτική θεραπεία (Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε οδηγίες χορήγησης του ενδοφλεβίου δαντρολένιου). Αργότερα μπορεί να εκδηλωθεί νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό η διούρηση θα πρέπει να παρακολουθείται και αν είναι δυνατό να διατηρείται σε σταθερά επίπεδα.

Η χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών παραγόντων έχει συνδεθεί με σπάνιες περιπτώσεις αύξησης του καλίου στον ορό οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Ασθενείς με λανθάνουσα ή εκδηλωθείσα νευρομυϊκή νόσο και ιδιαίτερα με μυϊκή δυστροφία Duchenne, φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτοι. Η ταυτόχρονη χορήγηση σουκινιλοχολίνης (ηλεκτρυλοχολίνης) έχει συνδεθεί με τις περισσότερες, αλλά όχι με όλες τις περιπτώσεις αυτές. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν επίσης σημαντικές αυξήσεις της κρεατινοκινάσης ορού και, σε κάποιες περιπτώσεις μεταβολές των ούρων συμβατές με μυοσφαιρινουρία. Παρά την ομοιότητα κατά την εμφάνιση με τη κακοήθη υπερπυρεξία, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σημεία ή συμπτώματα μυϊκής δυσκαμψίας ή υπέρμετρη αύξηση του μεταβολισμού. Συνιστάται έγκαιρη και επιθετική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας και της ανθεκτικής αρρυθμίας και επίσης επακόλουθη αξιολόγηση για λανθάνουσα νευρομυϊκή νόσο.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις κοιλιακής αρρυθμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Pompe.

Οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενη έκθεση μέσα σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα σε αλογονωμένους υδρογονάνθρακες, συμπεριλαμβανομένου του σεβοφλουρανίου, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ηπατική βλάβη.

***Αντικατάσταση των απορροφητών του CO2 που έχουν υποστεί ξήρανση***

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερθέρμανσης, καπνού και/ή ανάφλεξης σε μηχανήματα αναισθησίας κατά τη διάρκεια χρήσης του SEVORANE σε συνδυασμό με απορροφητές του CO2 που είχαν υποστεί ξήρανση, ειδικά αυτούς που περιέχουν υδροξείδιο του καλίου. Μία ασυνήθης καθυστέρηση στην αύξηση ή μία μη αναμενόμενη ελάττωση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου σεβοφλουρανίου σε σχέση με την ένδειξη του εξαερωτήρα ίσως συνδέεται με υπερθέρμανση του κανίστρου του απορροφητή CO2.

Εξωθερμική αντίδραση, αυξημένη αποδόμηση του σεβοφλουρανίου και παραγωγή προϊόντων αποδόμησης (βλέπε λήμμα 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες) μπορεί να προκύψουν όταν ο απορροφητής ξηραίνεται, όπως μετά από μία εκτεταμένη περίοδο ροής ξηρού αερίου διαμέσου του κανίστρου του απορροφητή CO2. Προϊόντα αποδόμησης του σεβοφλουρανίου (μεθανόλη, φορμαλδεϋδη, μονοξείδιο του άνθρακα και Παράγωγα Α, Β, C, D και Ε) παρατηρήθηκαν στην αναπνευστική γραμμή ενός πειραματικού μηχανήματος αναισθησίας με χρήση απορροφητών CO2 που είχαν υποστεί ξήρανση και με ανώτατες συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου (8%) για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα (≥2 ώρες). Οι συγκεντρώσεις φορμαλδεϋδης που παρατηρήθηκαν στην αναπνευστική γραμμή αναισθησίας (με χρήση απορροφητών που περιέχουν υδροξείδιο του νατρίου) ήταν σύμφωνες με τα επίπεδα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ήπιο αναπνευστικό ερεθισμό. Η κλινική σημασία των προϊόντων αποδόμησης που παρατηρήθηκαν σε αυτό το πειραματικό μοντέλο είναι άγνωστη.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι έχει επέλθει ξήρανση του απορροφητή CO2 , θα πρέπει να αντικατασταθεί πριν από τη χορήγηση του σεβοφλουρανίου. Ο χρωματικός δείκτης των περισσοτέρων απορροφητών CO2 δεν αλλάζει απαραίτητα ως αποτέλεσμα της ξήρανσης. Ως εκ τούτου, η απουσία σημαντικής χρωματικής αλλαγής δεν πρέπει να λαμβάνεται ως διαβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης. Οι απορροφητές CO2 θα πρέπει να αντικαθίστανται συστηματικά ασχέτως του χρώματος του χρωματικού δείκτη τους.

***Νεφρική ανεπάρκεια***

Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που έχει μελετηθεί (κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 mg/dL) η ασφάλεια της χρήσης του σεβοφλουρανίου σ΄αυτή την κατηγορία των ασθενών δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Γι΄ αυτό το σεβοφλουράνιο πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

***Νευροχειρουργική***

Σε ασθενείς που μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP), η χορήγηση του σεβοφλουράνιου θα πρέπει να γίνει με προσοχή όταν συνδυάζεται με τεχνικές μείωσης της ενδοκρανιακής πίεσης (ICP), όπως ο υπεραερισμός.

***Επιληπτικές κρίσεις***

Σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση με το σεβοφλουράνιο (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση - Παιδιατρική χρήση και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

***Παιδιατρική χρήση***

Η χρήση του σεβοφλουρανίου έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις, πολλές από τις οποίες έχουν συμβεί σε παιδιά, από την ηλικία των 2 μηνών, και σε νεαρά άτομα, τα περισσότερα από τα οποία δεν είχαν κανένα προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου. Η κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη κατά τη χρήση του σεβοφλουρανίου σε ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο για επιληπτικές κρίσεις. (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

**4.5** **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Έχει βρεθεί ότι το σεβοφλουράνιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χορηγείται συγχρόνως με παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως σε χειρουργικές επεμβάσεις όπως φαρμακευτικά προϊόνταπου επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, τα μυοχαλαρωτικά, καθώς επίσης και με αντιμικροβιακά φάρμακα περιλαμβανομένων των αμινογλυκοσιδών, ορμόνες και συνθετικά υποκατάστατα, προϊόντα αίματος και καρδιαγγειακά φάρμακα, συμπεριλαμβανόμενης και της επινεφρίνης.

***Βαρβιτουρικά***

Η χορήγηση του σεβοφλουρανίου είναι συμβατή με βαρβιτουρικά που χρησιμοποιούνται συνήθως στην χειρουργική.

***Βενζοδιαζεπίνες και Οπιούχα***

Οι Βενζοδιαζεπίνες και τα Οπιούχα αναμένεται να μειώσουν την MAC του σεβοφλουρανίου κατά τον ίδιο τρόπο με την μείωση που παρατηρείται με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά. Η χορήγηση του σεβοφλουρανίου είναι συμβατή με τις βενζοδιαζεπίνες και τα οπιούχα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη χειρουργική.

Τα οπιούχα, όπως alfentanil και sulfentanil, όταν συνδυάζονται με σεβοφλουράνιο, μπορεί να οδηγήσουν σε συνεργική μείωση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και του αναπνευστικού ρυθμού.

***Επαγωγείς του CYP2E1***

Φαρμακευτικά προϊόντα και ενώσεις που αυξάνουν τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 ισοένζυμο CYP2E1, όπως η ισονιαζίδη και το αλκοόλ, μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό του σεβοφλουρανίου και να οδηγήσουν σε σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων φθορίου στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ, Φαρμακοκινητική, Μεταβολισμός και Ιόντα Φθορίου).

***Υποξείδιο Αζώτου***

Η MAC του σεβοφλουρανίου, όπως και με τα άλλα αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά, μειώνεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με το υποξείδιο αζώτου. Οι τιμές MAC μειώνονται περίπου κατά 50% στους ενήλικες και κατά 25% στα παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης *- Διατήρηση*).

***Φάρμακα νευρομυϊκού αποκλεισμού***

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά, το σεβοφλουράνιο ενισχύει την ένταση και τη διάρκεια του νευρομυικού αποκλεισμού που προκαλείται από τους μη αποπολωτικούς νευρομυικούς αποκλειστές. Όταν χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα της αναισθησίας με alfentanil και υποξείδιο του αζώτου το σεβοφλουράνιο ενισχύει το νευρομυικό αποκλεισμό που προκαλείται με pancuronium, vecuronium ή atracurium. Η αναπροσαρμογή των δόσεων για αυτούς τους μη αποπολωτικούς νευρομυικούς αποκλειστές όταν χορηγούνται με σεβοφλουράνιο είναι παρόμοια με αυτήν που απαιτείται κατά τη χρήση του ισοφλουρανίου. Η επίδραση του σεβοφλουρανίου στη succinylcholine και η διάρκεια του αποπολωτικού νευρομυικού αποκλεισμού δεν έχει μελετηθεί.

Η μείωση της δοσολογίας των μη αποπολωτικών νευρομυικών αποκλειστών στην εισαγωγή της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση καταλλήλων συνθηκών για ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή ανεπαρκή μυοχάλαση, διότι η ενίσχυση της δράσης των νευρομυικών αποκλειστών παρατηρείται λίγα λεπτά μετά από την έναρξη της χορήγησης του σεβοφλουρανίου.

Μεταξύ των μη αποπολωτικών νευρομυικών αποκλειστών έχουν μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις με vecuronium, pancurorium και atracurium. Όταν δεν υπάρχουν άλλες οδηγίες συνιστάται:

1. Να μη μειώνεται η δοσολογία των μη αποπολωτικών νευρομυικών αποκλειστών για ενδοτραχειακή διασωλήνωση και
2. Κατά τη διατήρηση της αναισθησίας η δοσολογία των μη αποπολωτικών νευρομυικών αποκλειστών πιθανόν να μειωθεί σε σχέση με αυτήν της αναισθησίας με N***2***O/οπιούχα. Η χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων νευρομυικών αποκλειστών πρέπει να γίνεται με βάση την απόκριση στο νευρικό ερεθισμό.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

***Κύηση (Κατηγορία Β)***

Οι μελέτες αναπαραγωγής που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 1.0 MAC δεν έδειξαν διαταραχή της γονιμότητας ή βλάβη στο έμβρυο εξαιτίας της χορήγησης του σεβοφλουρανίου.

***Τοκετός***

Σε μία κλινική μελέτη, η ασφάλεια του σεβοφλουρανίου αποδείχθηκε για τις μητέρες και τα βρέφη, όταν χρησιμοποιήθηκε για την αναισθησία κατά τη διάρκεια της καισαρικής. Η ασφάλεια του σεβοφλουρανίου στη κύηση και το τοκετό δεν έχει αποδειχθεί.

Το σεβοφλουράνιο, όπως και άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά, έχει μυοχαλαρωτικές επιδράσεις στη μήτρα με πιθανό τον κίνδυνο μητρορραγίας. Η κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητη όταν χρησιμοποιείται το σεβοφλουράνιο κατά τη διάρκεια αναισθησίας στη μαιευτική.

Ακρόαση

***Θηλάζουσες μητέρες***

Δεν είναι γνωστό αν το σεβοφλουράνιο ή οι μεταβολίτες του εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω απουσίας τεκμηριωμένης εμπειρίας, οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν τη γαλουχία για 48 ώρες μετά τη χορήγηση του σεβοφλουρανίου και να απορρίπτουν το γάλα που παρήγαγαν κατά τη περίοδο αυτή.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Όπως και με άλλα αναισθητικά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ικανότητα άσκησης δραστηριοτήτων που απαιτούν εγρήγορση, όπως η οδήγηση ενός μηχανοκίνητου οχήματος ή ο χειρισμός ενός επικίνδυνου μηχανήματος μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς για κάποιο διάστημα μετά από μια γενική αναισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

'Όπως και με όλα τα ισχυρά εισπνεόμενα αναισθητικά, το σεβοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη καρδιοαναπνευστική καταστολή. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιας έως μέτριας έντασης και παροδικές. Σαν συνηθισμένες συνέπειες χειρουργικής επέμβασης και γενικής αναισθησίας έχουν παρατηρηθεί κατά την μετεγχειρητική περίοδο ναυτία και έμετος που μπορεί να οφείλονται τόσο στο εισπνεόμενο αναισθητικό όσο και στα άλλα φάρμακα που χορηγούνται διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ή στην αντίδραση του ασθενή στην χειρουργική επέμβαση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

Στους ενήλικες ασθενείς: υπόταση, ναυτία και έμετος

Στους ηλικιωμένους ασθενείς: βραδυκαρδία, υπόταση και ναυτία Στους παιδιατρικούς ασθενείς: διέγερση, βήχας, έμετος και ναυτία.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες βάσει των κλινικών μελετών πιθανόν σχετίζονται με το σεβοφλουράνιο, παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα ανά κατηγορία οργάνου συστήματος, προτεινόμενου όρου και συχνότητας εμφάνισης βάσει του MedDRA. Η ακόλουθη ορολογία χρησιμοποιείται ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 και <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 και <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 και <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Ο τύπος, η ένταση και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες ασθενών που έλαβαν σεβοφλουράνιο ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν τα αναισθητικά αναφοράς.

### Ανεπιθύμητες Ενέργειες που προέρχονται από Κλινικές Μελέτες

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Περίληψη των πιο συχνών Ανεπιθύμητων Ενεργειών με το Σεβοφλουράνιο σε Κλινικές Μελέτες | | |
| Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη Ενέργεια |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Πολύ συχνές | Διέγερση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Υπνηλία Ζάλη  Κεφαλαλγία |
| Καρδιακές διαταραχές | Πολύ συχνέςΣυχνές Όχι συχνές | Βραδυκαρδία Ταχυκαρδία  Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πλήρης |
| Αγγειακές διαταραχές | Πολύ συχνές Συχνές | Υπόταση  Υπέρταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Πολύ συχνές Συχνές | Βήχας  Διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος  Λαρυγγόσπασμος |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Πολύ συχνές Συχνές | Ναυτία  Έμετος  Υπερέκκριση σιέλου |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Ρίγη  Πυρεξία |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Συχνές | Γλυκόζη αίματος μη φυσιολογική  Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές \*  Αριθμός λευκοκυττάρων μη φυσιολογικός  Φθόριο αυξημένο \*\* |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Συχνές | Υποθερμία |

\* Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικών μεταβολών των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας με σεβοφλουράνιο και αναισθητικά αναφοράς.

\*\* Κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση σεβοφλουρανίου μπορεί να παρατηρηθεί παροδική αύξηση των επιπέδων ανόργανου φθορίου. Οι συγκεντρώσεις ανόργανου φθορίου είναι συνήθως μέγιστες στις 2 ώρες μετά τη διακοπή του σεβοφλουρανίου και επανέρχονται σε προεγχειρητικά επίπεδα μέσα σε 48 ώρες. Στις κλινικές μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα φθορίου δεν έχουν συσχετισθεί με την διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

**Εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Μετά την κυκλοφορία του σεβοφλουρανίου έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστός ο βαθμός έκθεσης αυτών των ασθενών στο σεβοφλουράνιο. Για το λόγο αυτό δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και η συσχέτισή τους με την έκθεση των ασθενών στο σεβοφλουράνιο.

|  |  |
| --- | --- |
| Περίληψη των Ανεπιθύμητων Ενεργειών μετά την κυκλοφορία | |
| Κατηγορία Οργάνου Συστήματος | Ανεπιθύμητη Ενέργεια |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αναφυλακτική αντίδραση  Αναφυλακτοειδής αντίδραση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Σπασμός  Δυστονία |
| Καρδιακές διαταραχές | Καρδιακή ανακοπή# |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Βρογχόσπασμος  Δύσπνοια\*\*\*  Συριγμός\*\*\* |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Ηπατίτιδα  Ηπατική ανεπάρκεια  Ηπατική νέκρωση |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Εξάνθημα  Κνίδωση  Κνησμός  Δερματίτιδα από επαφή\*\*\*  Οίδημα προσώπου\*\*\* |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κακοήθης υπερπυρεξία  Θωρακική δυσφορία |

\*\*\*Μπορεί να σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα σχετιζόμενες με μακροχρόνια επαγγελματική έκθεση σε εισπνεόμενα αναισθητικά.

#Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία καρδιακής ανακοπής με τη χρήση σεβοφλουρανίου.

**Κατάχρηση και εθισμός**

Δεν αναφέρονται.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Στην περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης θα πρέπει να γίνουν τα ακόλουθα: Να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου, να εξασφαλισθεί η διαβατότητα των αναπνευστικών οδών και να εγκατασταθεί τεχνητή ή ελεγχόμενη αναπνοή με χορήγηση οξυγόνου και να διατηρείται σταθερή η καρδιαγγειακή λειτουργία.

**5**. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ΑΤC: Ν01ΑΒ08

**5.1** **Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Μελέτες σε πειραματόζωα και τον άνθρωπο έχουν δείξει ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί ταχεία και ομαλή εισαγωγή στην αναισθησία, χωρίς ερεθισμό. Κατά την εισαγωγή στην αναισθησία παρατηρείται ομαλή και ταχεία απώλεια συνείδησης και ταχεία ανάνηψη κατά τη διακοπή της αναισθησίας.

Η εισαγωγή επιτυγχάνεται με μικρού βαθμού διέγερση ή ερεθισμό των ανώτερων αναπνευστικών οδών. Δεν υπάρχουν στοιχεία υπερβολικών εκκρίσεων εντός του τραχειοβρογχικού δέντρου και διέγερσης από το ΚΝΣ. Συγκριτικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς, όπου η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με μάσκα, έδειξαν ότι η συχνότητα του βήχα ήταν μικρότερη με το σεβοφλουράνιο σε σύγκριση με το αλοθάνιο.

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί δοσοεξαρτωμένη καταστολή του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος.

Σε σκύλους και ανθρώπους ο τεχνητός αρρυθμογόνος ουδός με επινεφρίνη ήταν συγκρίσιμος μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου και μικρότερος για το αλοθάνιο.

Οι μελέτες στους σκύλους έχουν δείξει ότι το σεβοφλουράνιο δεν ελαττώνει την παράπλευρο αιμάτωση του μυοκαρδίου. Στις κλινικές μελέτες, η επίπτωση της ισχαιμίας μυοκαρδίου και εμφράγματος σε επιρρεπείς ασθενείς ήταν συγκρίσιμη μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου.

Οι μελέτες στα πειραματόζωα έδειξαν ότι διατηρείται φυσιολογική με το σεβοφλουράνιο η αιμάτωση των οργάνων (ήπαρ, νεφροί, εγκέφαλος). Σε προκλινικές μελέτες στους σκύλους και στα κουνέλια καθώς και σε κλινικές μελέτες οι τροποποιήσεις της αιμοδυναμικής του Νευρικού Συστήματος (ενδοκρανιακή πίεση, εγκεφαλική αιμάτωση /ταχύτητα ροής, εγκεφαλικός μεταβολισμός οξυγόνου και εγκεφαλική πίεση ροής) ήταν συγκρίσιμες μεταξύ σεβοφλουρανίου και ισοφλουρανίου. Το σεβοφλουράνιο έχει ελάχιστη επίδραση στην Ενδοκρανιακή Πίεση (ICP) και στην ικανότητα ανταπόκρισης στο CΟ2.

To σεβοφλουράνιο δεν επιδρά στην συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών, ακόμα και μετά από μακρά έκθεση στην αναισθησία, μέχρι και 9 ώρες.

**MAC**

Η ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) είναι η συγκέντρωση κατά την οποία το 50% των ασθενών παρουσιάζουν κατάργηση της απάντησης σε δερματική τομή. Οι τιμές MAC που αντιστοιχούν στις διάφορες ηλικιακές ομάδες συνοψίζονται στο παρακάτω πίνακα:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Τιμές MAC για Ενήλικες και Παιδιατρικούς Ασθενείς Σύμφωνα με την Ηλικία** | | |
| Ηλικία Ασθενούς | Σεβοφλουράνιο  σε 100% Ο2 | Σεβοφλουράνιο σε  65% N2O/35%O2 |
| 0-1 μήνας\* | 3,3 % | 2 %\*\* |
| 1 - < 6 μήνες | 3,0 % |
| 6 μήνες - < 3 έτη | 2,8 % |
| 3 - 12 έτη | 2,5 % |
| 25 έτη | 2,6 % | 1,4 % |
| 40 έτη | 2,05 % | 1,1 % |
| 60 έτη | 1,7 % | 0,9 % |
| 80 έτη | 1,4 % | 0,7 % |
| \* Τα νεογνά είναι τελειόμηνα. Οι τιμές MAC σε πρόωρα βρέφη δεν έχουν προσδιορισθεί.  \*\* Σε παιδιατρικούς ασθενείς 1 - < 3 μηνών χορηγήθηκε μίγμα 60% N2O / 40 %O2 | | |

Το MAC του σεβοφλουρανίου σε μείγμα οξυγόνου προσδιορίζεται στο 2,05% για τους ενήλικες 40 ετών. Όπως και για τα άλλα αλογονωμένα παράγωγα, οι MAC του σεβοφλουρανίου μειώνονται σε μεγαλύτερες ηλικίες και όταν αυτό χορηγείται σε μείγμα υποξειδίου του αζώτου.

**Κλινικές μελέτες**

**Αποτελεσματικότητα**

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με το σεβοφλουράνιο ως αναισθητικό παράγοντα για παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι το σεβοφλουράνιο προκαλεί ομαλή, ταχεία εισαγωγή καθώς και ταχεία ανάνηψη από την αναισθησία.

Η χρήση του σεβοφλουρανίου σχετίζεται με ταχύτερους χρόνους εισαγωγής στην αναισθησία καθώς και σε καταστάσεις ανάνηψης όπως ανάδυση (emergence), απόκριση σε εντολές και προσανατολισμός σε σύγκριση με τα φάρμακα αναφοράς.

**Αναισθησία σε ενήλικες**

**Εισαγωγή με μάσκα**

Σε μελέτες με ενήλικες ασθενείς στις οποίες έγινε εισαγωγή στην αναισθησία με μάσκα, το σεβοφλουράνιο προκάλεσε ομαλή και ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία.

**Διατήρηση**

Σε 3 μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων και σε 25 μελέτες με ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, όπου συμπεριλήφθηκαν 3.591 ενήλικες ασθενείς (2.022 με σεβοφλουράνιο, 1.196 με ισοφλουράνιο, 111 με ενφλουράνιο, 262 με προποφόλη), το σεβοφλουράνιο αποδείχθηκε ότι είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας για τη διατήρηση της αναισθησίας.

Το σεβοφλουράνιο έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας κατάλληλος αναισθητικός παράγοντας στη νευροχειρουργική, στην καισαρική τομή, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) και σε μη καρδιαγγειακούς ασθενείς σε κίνδυνο για ισχαιμία του μυοκαρδίου.

**Παιδιατρική αναισθησία**

Σε 2 μελέτες σε ασθενείς στα εξωτερικά ιατρεία και σε 3 μελέτες με ενδονοσοκομειακούς ασθενείς όπου συμπεριλήφθηκαν 1498 παιδιατρικοί ασθενείς (837 με σεβοφλουράνιο, 661 με αλοθάνιο), το σεβοφλουράνιο αποδείχθηκε ότι είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας για την εισαγωγή και διατήρηση της αναισθησίας.

**Εισαγωγή με μάσκα**

Σε μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς στις οποίες έγινε εισαγωγή με μάσκα, ο χρόνος εισαγωγής ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερος καθώς και η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη με το σεβοφλουράνιο συγκριτικά με το αλοθάνιο.

**Ασφάλεια**

Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ένα πληθυσμιακό εύρος ασθενών (παιδιά, ενήλικες, ηλικιωμένοι, με νεφρική ανεπάρκεια, με ηπατική ανεπάρκεια, παχύσαρκοι, ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιακού by-pass, ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με αμινογλυκοσίδες ή επαγωγείς μεταβολικών ενζύμων, ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναληπτικές χειρουργικές επεμβάσεις, ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις διάρκειας ≥ 6 ωρών), τα αποτελέσματα αξιολόγησης των εργαστηριακών παραμέτρων (π.χ. SGPT, SGOT, αλκαλική φωσφατάση, ολική χολερυθρίνη, κρεατινίνη ορού, BUN), καθώς και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές και σχετίζονταν με την ηπατική και νεφρική λειτουργία, απέδειξαν ότι το σεβοφλουράνιο δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ούτε επιδείνωσε προϋπάρχουσα νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Οι μελέτες αυτές έδειξαν επίσης ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του σεβοφλουρανίου και των αναισθητικών παραγόντων αναφοράς σε ασθενείς που εμφανίζουν μεταβολές σε κάθε κλινική χημική παράμετρο.

Η επίδραση στη νεφρική λειτουργία ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του σεβοφλουρανίου και των αναισθητικών αναφοράς, μεταξύ των τύπων των κυκλωμάτων αναισθησίας, των ποσοστών ροής και μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς συγκεντρώσεις ανόργανου φθορίου ≥ 50 μm.

Σε συγκριτικές μελέτες η επίπτωση της νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν <1%, ίδια για το σεβοφλουράνιο (0,17%) και για τα φάρμακα αναφοράς (0,22% για ισοφλουράνιο, αλοθάνιο, ενφλουράνιο, προποφόλη). Αυτή η συνολική επίπτωση είναι σύμφωνη με εκείνη του πληθυσμού γενικής χειρουργικής.Σε όλες τις περιπτώσεις, υπήρχε μια εναλλακτική αιτία ή λογική εξήγηση που δικαιολογούσε την νεφρική δυσλειτουργία.

**Ηπατική ανεπάρκεια**

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, το σεβοφλουράνιο ήταν αποτελεσματικό και καλά ανεκτό, όταν χρησιμοποιήθηκε ως κύριος παράγοντας για τη διατήρηση της αναισθησίας σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, Child-Pugh Κατηγορία Α και Β, και δεν επιδείνωσε προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία.

Για ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος που παρατηρήθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

**Νεφρική ανεπάρκεια**

Το σεβοφλουράνιο μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού ≥ 1,5 mg/dL (130 μmole/L). Με βάση τη συχνότητα και το μέγεθος των αλλαγών στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης ορού, το σεβοφλουράνιο δεν επιδείνωσε περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Περιγραφή*

Το σεβοφλουράνιο είναι ένας μη εύφλεκτος υγρός αναισθητικός παράγοντας χορηγούμενος με εξαερωτή. Είναι ένα φθοριωμένο παράγωγο του methyl isopropyl ether. Το σεβοφλουράνιο ταυτοποιείται χημικά ως fluoromethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether και έχει μοριακό βάρος 200,05.

Το σεβοφλουράνιο είναι μη εύφλεκτο και μη εκρηκτικό ως ορίζεται βάσει των απαιτήσεων της International Electrotechnical Commission 601-2-13. Το σεβοφλουράνιο είναι ένα διαυγές άχρωμο υγρό. Το σεβοφλουράνιο είναι μη ερεθιστικό. Μπορεί να αναμιχθεί με αιθανόλη, αιθέρα, χλωροφόρμιο, petroleum benzene και είναι ελαφρώς διαλυτό στο νερό.

*Αποδόμηση Οξέων Lewis*

Περιέχει τουλάχιστον 300 ppm νερού ως αναστολέα των οξέων Lewis. Δεν χρησιμοποιούνται άλλα πρόσθετα ή χημικοί σταθεροποιητές.

*Αποδόμηση Σεβοφλουρανίου*

Το σεβοφλουράνιο είναι σταθερό όταν φυλάσσεται υπό κανονικές συνθήκες δωματίου και φωτισμού. Επί παρουσίας ισχυρών οξέων και θερμότητας δεν υπάρχει ορατή αντίδραση αποδόμησης σεβοφλουρανίου. Το σεβουφλουράνιο δεν ασκεί διαβρωτική δράση στα: ανοξείδωτο ατσάλι, μπρούντζο, αλουμίνιο, επινικελωμένο μπρούντζο, επιχρωμιωμένο μπρούντζο, κράμα χαλκού-βηρυλλίου.

Χημική αποδόμηση μπορεί να προκύψει κατόπιν έκθεσης των εισπνεόμενων αναισθητικών σε απορροφητές CΟ2 εντός του μηχανήματος αναισθησίας. Όταν χρησιμοποιείται με νέους απορροφητές όπως ενδείκνυται, η αποδόμηση του σεβοφλουρανίου είναι ελάχιστη και τα προϊόντα αποδόμησης είναι μη προσδιορίσιμα και μη τοξικά. Η αποδόμηση του σεβοφλουρανίου και ο επακόλουθος σχηματισμός προϊόντων αποδόμησης ενισχύονται από:

* αύξηση της θερμοκρασίας του απορροφητή
* απορροφητές CΟ2 που έχουν υποστεί ξήρανση (ειδικά αυτούς που περιέχουν υδροξείδιο του καλίου)
* αυξημένη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου και
* μειωμένη ροή φρέσκου αέρα.

To σεβοφλουράνιο μπορεί να υποστεί αλκαλική αποδόμηση με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι απόρροια της έλλειψης υδρογονωμένου φθορίου και σχηματισμού του pentafluoroisopropanyl fluoromethyl ether (PIFE ή αλλιώς γνωστό ως Παράγωγο Α). Ο δεύτερος τρόπος αποδόμησης του σεβοφλουρανίου προκύπτει μόνο επί παρουσίας απορροφητών CΟ2 που έχουν υποστεί ξήρανση και οδηγεί σε διάσπαση του σεβοφλουρανίου σε hexafluoroisopropanol (HFIP) και φορμαλδεΰδη. Το HFIP είναι ανενεργό, μη γενοτοξικό, υφίσταται ταχεία σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ και εμφανίζει συγκρίσιμη τοξικότητα με το σεβοφλουράνιο. Η φορμαλδεϋδη είναι παρούσα υπό κανονικές διαδικασίες μεταβολισμού. Η φορμαλδεΰδη μπορεί να υποστεί περαιτέρω αποδόμηση σε μεθανόλη & παράγωγο κατόπιν έκθεσης σε υπερβολικά αποξηραμένο απορροφητή. Παρουσία υψηλής θερμοκρασίας τo παράγωγο μπορεί να συνεισφέρει στο σχηματισμό μονοξειδίου του άνθρακα. Η μεθανόλη μπορεί να αντιδράσει με το Παράγωγο Α και να σχηματίσει το νέο methoxy-προϊόν, παράγωγο Β. Το Παράγωγο Β μπορεί να υποστεί περαιτέρω ΗF διάσπαση και να σχηματίσει τα παράγωγα C, D και Ε.

Με απορροφητές που έχουν υποστεί υπερβολική ξήρανση, ειδικά αυτούς που περιέχουν υδροξείδιο του καλίου , ενδέχεται να προκύψει σχηματισμός φορμαλδεΰδης, μεθανόλης, μονοξειδίου του άνθρακα, Παραγώγου Α (και ενδεχομένως κάποιων προϊόντων αποδόμησής του), Παραγώγων C, D και Ε.

*Διαλυτότης*

Η χαμηλή διαλυτότητά του στο αίμα υποδεικνύει ότι οι κυψελιδικές συγκεντρώσεις του σεβοφλουρανίου θα πρέπει να αυξάνονται ταχέως κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και να μειώνονται επίσης ταχέως μετά την διακοπή του. Το φαινόμενο αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη στην οποία μετρήθηκαν οι εισπνεόμενες και τελοεκπνεόμενες συγκεντρώσεις (FΙ/FΑ). Στα 30 λεπτά η τιμή FA/F1 (washin) για το σεβοφλουράνιο ήταν 0.85 και η τιμή αποβολής FA/FAO (washout) στα 5 λεπτά μετά τη διακοπή του ήταν 0,15.

*Κατανομή*

Τα αποτελέσματα του σεβοφλουρανίου στην εκτόπιση φαρμάκων από τις πρωτεΐνες ορού και ιστών δεν έχουν μελετηθεί. ΄Αλλα φθοριούχα πτητικά αναισθητικά έχουν δείξει in vitro ότι εκτοπίζουν τα φάρμακα από τις πρωτεΐνες ορού και ιστών. Η κλινική σημασία του φαινομένου αυτού δεν είναι γνωστή. Οι κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ανεπιθύμητα αποτελέσματα όταν το σεβοφλουράνιο χορηγήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα τα οποία δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό και έχουν μικρό όγκο κατανομής (όπως π.χ.φαινυτοΐνη).

*Μεταβολισμός*

Η ταχεία αποβολή του σεβοφλουρανίου από τους πνεύμονες ελαχιστοποιεί την διαθέσιμη ποσότητα του αναισθητικού για μεταβολισμό. Στον άνθρωπο, ποσότητα μικρότερη από 5% του απορροφημένου σεβοφλουρανίου μεταβολίζεται μέσω κυτοχρώματος Ρ450 2Ε1στο ήπαρ σε εξαφθοροϊσοπροπανόλη (HFIP) απελευθερώνοντας ανόργανο φθόριο και διοξείδιο του άνθρακα (ή ένα μονοανθρακικό τμήμα). Αμέσως μετά από το σχηματισμό του, το HFIP υφίσταται ταχεία σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ και απέκκριση στα ούρα. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί άλλες οδοί βιομετασχηματισμού του σεβοφλουρανίου. Είναι το μόνο φθοριούχο πτητικό αναισθητικό το οποίο δεν μεταβολίζεται σε τριφθορο-οξεικό οξύ.

*Ιόντα φθορίου*

Οι συγκεντρώσεις των ιόντων φθορίου επηρεάζονται από την διάρκεια της αναισθησίας, την χορηγούμενη συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου και την σύνθεση του μείγματος των αναισθητικών.

Ο μεταβολισμός του σεβοφλουρανίου δεν διεγείρεται από τα βαρβιτουρικά.

Στο Κλινικό Πρόγραμμα της ΑΒΒΟΤΤ, ποσοστό περίπου 7% των ενηλίκων που είχαν μελετηθεί για συγκεντρώσεις ανόργανου φθορίου, παρουσίασαν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 50μΜ. Στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκε σημαντική κλινική επίδραση στη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5 Επαγωγείς του CYP2E1***)***.

**5.3** **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το σεβοφλουράνιο έχει χαμηλή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους, ποντικούς κουνέλια, σκύλους και πιθήκους. Η εισαγωγή στην αναισθησία ήταν ομαλή και ταχεία, χωρίς σημεία πάλης ή δύσπνοιας ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι θάνατοι από έκθεση σε θανατηφόρες συγκεντρώσεις οφείλονται σε αναπνευστική ανακοπή. Η έκθεση δεν οδήγησε σε ειδική τοξική επίδραση στα όργανα ή στην ανάπτυξη των πειραματόζωων.

Οι αρουραίοι τύπου Fischer 344 αναισθητοποιήθηκαν 2-3 λεπτά μετά την έναρξη της έκθεσής τους στο σεβοφλουράνιο (1,4 %) και για μια διάρκεια μέχρι και 10 ωρών. Μετά την χορήγηση του σεβοφλουρανίου δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές ή λειτουργικές ανωμαλίες.

Σε μία μελέτη αναπαραγωγής Τμήματος Ι, το σεβοφλουράνιο δεν έδειξε να έχει σημαντική επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών σε συγκεντρώσεις μέχρι και 1,0 MAC (2,2 %). Οι μελέτες Τμήματος ΙΙ και ΙΙΙ σε αρουραίους δείχνουν ότι το σεβοφλουράνιο δεν έχει επιλεκτική τοξική επίδραση στην ανάπτυξη.

**Παράγωγο Α**

Στους αρουραίους Wistar η LC50 ήταν 1050-1090 ppm για το παράγωγο Α σε ζώα που είχαν εκτεθεί μία ώρα και 400-420 ppm σε ζώα που είχαν εκτεθεί 3 ώρες. (Η μέση θανατηφόρα συγκέντρωση ήταν της τάξης των 1070 και 330-490 ppm αντίστοιχα). Σε αρουραίους που είχαν εκτεθεί στο παράγωγο Α σε 30, 60 ή 120 ppm σε μια μελέτη χρόνιας τοξικότητας διάρκειας 8 εβδομάδων (24 εκθέσεις, 3 ώρες / έκθεση), δεν παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας εκτός από απώλεια βάρους στα θηλυκά ζώα κατά την τελευταία ημέρα της μελέτης.

Χορηγήθηκε το παράγωγο Α σε αρουραίους τύπου Sprague-Dawley με αποκλειστική ρινική εισπνοή σε ανοιχτό σύστημα (25, 50, 100, ή 200 ppm [ 0,0025-0,02%] ). Οι ομάδες ελέγχου έλαβαν αέρα. Το όριο κατά το οποίο παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες νεφρικές διαταραχές (δοσο-εξαρτώμενη αύξηση τηςουρίας , κρεατινίνης, γλυκόζης, σχέσης πρωτεΐνης /κρεατινίνης, και Ν-ακετυλο-γλυκοσαμιδάσης/κρεατινίνης), ήταν για το παράγωγο Α 114 ppm. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις ήταν όλες αναστρέψιμες.

Επειδή τα μικρά τρωκτικά προσλαμβάνουν μεγαλύτερες ποσότητες εισπνεομένων παραγόντων από τους ανθρώπους, αναμένεται να είναι μεγαλύτερα τα επίπεδα του παραγώγου Α (Προϊόν διάσπασης του σεβοφλουρανίου) ή του 2 Bromo -2 Chloro -1, 1 difluoro ethylene (BCDFE) (προϊόν διάσπασης του αλοθανίου) σ'αυτά τα ζώα. Επίσης η δραστηριότητα του βασικού ενζύμου (β-λυάση) που επεισέρχεται στην νεφροτοξικότητα του αλοαλκένιου είναι στον αρουραίο κατά 10 φορές μεγαλύτερη από ότι στον άνθρωπο.

Αναφέρεται ότι οι συγκεντρώσεις του παραγώγου Α αυξάνουν με την αύξηση της θερμοκρασίας του απορροφητικού, την αύξηση των συγκεντρώσεων του σεβοφλουρανίου και με την ελάττωση της ροής των αερίων. Έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση του παραγώγου Α αυξάνει σημαντικά, με παρατεταμένη αφυδάτωση του Baralyme. Στην κλινική πράξη, η μεγαλύτερη συγκέντρωση του παραγώγου Α σε σύστημα με soda lime ως απορροφητικό του CO2 ήταν 15 ppm σε παιδιά και 32 ppm σε ενήλικες. Έχουν όμως παρατηρηθεί συγκεντρώσεις των 61 ppm σε ασθενείς συνδεδεμένους με συστήματα που περιείχαν Baralymeως απορροφητικό του CO2. Το επίπεδο του παραγώγου Α στο οποίο εμφανίζεται τοξικότητα στους ανθρώπους είναι άγνωστο. Παρόλο που η εμπειρία χορήγησης του σεβοφλουρανίου με χρήση συστημάτων χαμηλής ροής είναι περιορισμένη, δεν έχουν παρατηρηθεί νεφρικές διαταραχές που να αποδίδονται στο παράγωγο Α.

**Παράγωγο Β**

Στην κλινική πράξη, η συγκέντρωση του παραγώγου Β στο σύστημα δεν ξεπέρασε το όριο των 1,5 ppm. Η έκθεση δι' εισπνοής στο παράγωγο Β σε συγκεντρώσεις έως και 2400 ppm (0,24 %) για 3 ώρες δεν οδήγησε σε ανεπιθύμητη επίδραση στις νεφρικές παραμέτρους ή στις ιστολογικές δομές του αρουραίου τύπου Wistar.

**Καρκινογένεση**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης. Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογενετική επίδραση κατά τις δοκιμασίες Ames ή χρωμοσωμικές αλλοιώσεις στις καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών.

**6.** **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δεν υπάρχουν έκδοχα.

**6.2** **Ασυμβατότητες**

Βλέπε λήμμα 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

**6.3** **Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

**6.4** **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία < 25oC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Πλαστική φιάλη (PEN) χρώματος καραμελέ 100 ml & 250 ml.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6** **Οδηγίες για τη χρήση**

To σεβοφλουράνιο πρέπει να χορηγείται μέσω εξαερωτήρα ειδικά σχεδιασμένο και διαβαθμισμένο για την χορήγησή του.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ABBVIE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ. ABBVIE A.E.

Λ. Βουλιαγμένης 512

174 56 Άλιμος, Αθήνα

**8**. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8481

**9.** **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

09-01-1996/06-02-2007

**10.** **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Θα συμπληρωθεί μετά από την έκδοση της σχετικής Άδειας Κυκλοφορίας.