

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sojourn 100% tekutina k inhalaci parou

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

100% sevofluranum

Pomocná látka se známým účinkem:

Žádná

Konečný přípravek obsahuje pouze léčivou látku, viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tekutina k inhalaci parou

Čirá, bezbarvá, těkavá kapalina

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indukce a udržování celkové anestezie u dospělých i pediatrických pacientů každého věku, včetně plně donošených novorozenců (podrobnosti o věku viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Premedikace se má zvolit dle potřeb každého pacienta a dle uvážení anesteziologa.

Chirurgická anestezie:

Sevofluran je nutné podávat pomocí speciálně kalibrovaného odpařovače pro použití s přípravkem Sojourn, takže lze přesně kontrolovat podávanou koncentraci.

Hodnoty MAC (minimální alveolární koncentrace) sevofluranu se snižují s věkem a s přidáním oxidu dusného. Pro požadovaný účinek má být dávkování upraveno pro každého jedince a titrováno pro dosažení požadovaného účinku s ohledem na věk a klinický stav pacienta. Níže uvedená tabulka udává průměrné hodnoty MAC pro různé věkové skupiny.

Tabulka 1: Hodnoty MAC pro dospělé a pediatrické pacienty podle věku
--

Věk pacienta (roky)	Sojourn 100% tekutina k inhalaci parou v kyslíku	Sojourn 100% tekutina k inhalaci parou v 65% N ₂ O/35% O ₂
0–1 měsíc*	3,3 %	2,0 %**
1 až < 6 měsíců	3,0 %	
6 měsíců až < 3 roky	2,8 %	
3–12	2,5 %	
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

* Plně donošení novorozenci. Hodnota MAC pro nedonošené novorozence nebyla určena.

** U pediatrických pacientů ve věku 1 až < 3 roky byl použit 60% N₂O/40% O₂.

Indukce anestezie

Dávkování má být upraveno pro každého jedince a titrováno pro dosažení požadovaného účinku s ohledem na věk a klinický stav pacienta. Lze podat krátkodobě působící barbiturát či jinou intravenózní indukční látku, po které bude následovat inhalace sevofluranu.

Indukce anestezie sevofluranem lze dosáhnout inhalací 0,5–1,0% sevofluranu v kyslíku (O₂) s nebo bez oxidu dusného (N₂O) se zvyšováním koncentrace v krocích po 0,5–1,0% sevofluranu až na maximální hodnotu 8 % pro děti i dospělé, až bude dosaženo požadované hloubky anestezie.

U dospělých vdechované koncentrace až do 5 % přípravku Sojourn obvykle vedou k chirurgické anestezii do méně než 2 minut. U dětí vdechované koncentrace až do 7 % sevofluranu obvykle vedou k chirurgické anestezii do méně než 2 minut.

Udržování anestezie

Chirurgické úrovně anestezie lze udržovat inhalací 0,5–3 % sevofluranu v O₂ se souběžným použitím N₂O či bez něj.

Probouzení:

Doby probouzení jsou při anestezii přípravkem Sojourn obecně krátké. Pacienti proto mohou potřebovat časná pooperační analgetika. Po ukončení podávání všech anestetik mají být pacientovy dýchací cesty až do úplného probuzení ventilovány 100% kyslíkem.

Starší lidé:

MAC se snižuje s rostoucím věkem. Průměrná koncentrace sevofluranu k dosažení MAC je u 80letého pacienta přibližně 50 % koncentrace potřebné ve věku 20 let.

Pediatrická populace:

V tabulce 1 naleznete hodnoty MAC pediatrických pacientů podle věku při použití v kyslíku se současným použitím oxidu dusného nebo bez něj.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k malému počtu studovaných pacientů s poruchou funkce ledvin (výchozí hladina sérového kreatininu vyšší než 1,5 mg/dl) nebyla bezpečnost podávání sevofluranu v této skupině plně stanovena. Sevofluran proto má být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Inhalační použití. Sevofluran musí být podáván buď obličejovou maskou, nebo endotracheální rourkou. Sevofluran má být podáván pouze osobami vyškolenými v podávání celkové anestezie. Musí být k dispozici vybavení pro zajištění dýchacích cest, umělou ventilaci, obohacování kyslíkem a oběhovou resuscitaci. Sevofluran se má podávat prostřednictvím odpařovače specificky kalibrovaného pro použití se sevofluranem tak, aby mohla být podávána koncentrace přesně kontrolována. Pokud je absorbent oxidu uhličitého vyschlý, musí se před použitím sevofluranu vyměnit (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Sevofluran se nemá používat u pacientů se známou nebo suspektní hypersenzitivitou na sevofluran či jiná halogenovaná anestetika (např. v případě anamnézy poruchy funkce jater, horečky nebo leukocytózy neznámé příčiny po narkóze jednou z těchto látek).

Sevofluran je také kontraindikován u pacientů se známou nebo suspektní genetickou dispozicí pro maligní hypertermii.

Sevofluran je kontraindikován u pacientů, u kterých je kontraindikována celková anestezie.

Sevofluran se nesmí používat u pacientů s anamnézou nevysvětlených středně závažných až závažných poruch funkce jater se žloutenkou, horečkou a/nebo eosinofilií ve spojení s halogenovanými anestetiky.

Sevofluran se nesmí používat u pacientů s anamnézou potvrzené hepatitidy následkem použití halogenovaného inhalačního anestetika nebo s anamnézou neobjasněné středně těžké až těžké jaterní dysfunkce se žloutenkou, horečkou a eosinofilií po anestezii sevofluranem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sevofluran může způsobovat respirační depresi, což může být dále posilováno narkotickou premedikací nebo dalšími látkami, které způsobují respirační depresi. Respirace má být monitorovaná a v případě potřeby asistovaná.

Sevofluran smí podávat pouze osoby vyškolené v podávání celkové anestezie. K okamžité dispozici musí být prostředky pro udržování průchodnosti dýchacích cest, pro umělou plicní ventilaci, obohacování kyslíkem a pro oběhovou resuscitaci. Všichni pacienti uspávaní sevofluranem musí být neustále monitorováni, sledován musí být mimo jiné jejich elektrokardiogram (EKG), krevní tlak (TK), saturace kyslíkem a koncentrace oxidu uhličitého při výdechu (CO₂).

Koncentrace sevofluranu podávaného z odpařovače musí být přesně známá. Jelikož těkavá anestetika se liší svými fyzikálními vlastnostmi, musí se používat pouze odpařovače specificky kalibrované pro sevofluran. Podávání celkové anestezie musí být individualizované na základě reakce pacienta.

Hypotenze a respirační deprese se zvyšují s prohlubující se anestézií.

Během používání halogenovaných inhalačních anestetik, jako je sevofluran, se v ojedinělých případech

může vyvinout AV junkční rytmus, zvláště pokud bylo předtím podáno vagolytické léčivo, jako je atropin.

Probuzení doprovázené deliriem je asi 2-3krát častější u malých dětí do šesti let než u dospělých. Agitovanost během probouzení z anestezie byla u malých dětí hlášena častěji u anestetik s krátkou dobou probouzení jako je sevofluran, ve srovnání s některými jinými anestetiky s delší dobou probouzení, jako je propofol a halotan. Rychlý nástup u dětí může být spojen s agitovaností a nedostatkem spolupráce (asi ve 25 % případů).

Stejně jako u jiných halogenovaných inhalačních anestetik má sevofluran dilatační účinek na systémový a koronární arteriální systém. Proto má být sevofluran používán s opatrností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a je důležité udržovat normální hemodynamiku, aby se u těchto pacientů zabránilo ischemii myokardu.

Maligní hypertermie

U citlivých jedinců může inhalace anestetických látek vést k hypermetabolickému stavu kosterní svaloviny, který následně vede k vyšším požadavkům na kyslík a ke klinickému syndromu známému jako maligní hypertermie. Tento klinický syndrom je signalizovaný hyperkapnií a může zahrnovat rigiditu svalů, tachykardii, tachypnoe, cyanózu, arytmie a/nebo kolísavý krevní tlak. Některé z těchto nespecifických příznaků se mohou rovněž objevit v průběhu lehké anestezie, akutní hypoxie, hyperkapnie a hypovolemie.

V klinických studiích byl hlášen jeden případ maligní hypertermie. Hlášení po uvedení na trh navíc také uváděla případy maligní hypertermie. Některá z těchto hlášení byla fatální.

Léčba zahrnuje ukončení podávání spouštěcích látek (např. sevofluranu), podávání intravenózního dantrolenu sodného (dodatečné informace k ošetřování pacienta naleznete v informacích k předepisování intravenózní sodné soli dantrolenu) a aplikaci podpůrné léčby. Taková léčba zahrnuje energickou snahu o obnovení tělesné teploty na normální hodnotu, respirační a oběhovou podporu dle indikace a upravení odchylek od tekutinové, elektrolytické a acidobazické rovnováhy. Později se může objevit selhání ledvin. Je třeba sledovat objem vylučované moči a udržovat ho. Použití inhalačních anestetik bylo spojeno s vzácným zvýšením sérových hladin draslíku, které vedly k srdečním arytmiím a smrti u pediatrických pacientů během pooperačního období.

Perioperační hyperkalémie

Použití inhalačních anestetických látek je spojováno se vzácnými případy zvýšení hladin draslíku v séru, které vedlo k srdečním arytmiím a smrti u pediatrických pacientů během pooperačního období. Nejvíce citliví se zdají být pacienti s latentním i s vyvinutým neuromuskulárním onemocněním, obzvláště Duchennovou svalovou dystrofií. Většina případů, ne však všechny, byla spojena se souběžným užíváním sukcinylocholinu. Tito pacienti rovněž vykazovali významné nárůsty hladin sérové kreatinkinázy a v některých případech změny v moči odpovídající myoglobinurii. I přes podobnost s obrazem maligní hypertermie nevykazoval žádný z těchto pacientů známky nebo příznaky svalové rigidity nebo hypermetabolického stavu. Doporučuje se časná a agresivní intervence v podobě léčby hyperkalémie a rezistentních arytmií a následné vyšetření na latentní neuromuskulární onemocnění. Při podezření na neuromuskulární onemocnění má proběhnout další hodnocení.

Byla zaznamenána ojedinělá hlášení prodloužení intervalu QT, velmi vzácně spojená s torsade de pointes (ve výjimečných případech fatální). Při podávání sevofluranu citlivým pacientům je třeba dbát opatrnosti.

U pediatrických pacientů s Pompeho chorobou byly hlášeny ojedinělé případy ventrikulární arytmie.

Při podávání celkové anestezie, včetně sevofluranové, pacientům s mitochondriálními onemocněními je třeba dbát opatrnosti.

Jaterní poruchy

Po uvedení na trh byly velmi vzácně hlášeny případy mírné, střední a těžké pooperační dysfunkce jater nebo hepatitidy, se žloutenkou nebo bez ní.

Použití sevofluranu u pacientů s prodáváním jaterním onemocněním a u pacientů ošetřovaných léky se známým účinkem působícím jaterní dysfunkci se má provádět na základě klinického úsudku. U pacientů, u nichž došlo k poškození jater, žloutence, nevysvětlené teplotě nebo eosinofilii po podání dalších inhalačních anestetik, se doporučuje vyhnout se podávání sevofluranu, pokud je možná anestezie s použitím nitrožilních léčivých přípravků nebo regionální anestezie (viz bod 4.8).

Pacienti s opakovanou expozicí během relativně krátkého intervalu vůči halogenovaným uhlovodíkům, včetně sevofluranu, mohou mít zvýšené riziko poranění jater.

Všeobecné informace

Při udržování anestezie vede zvyšování koncentrace sevofluranu ke snížení krevního tlaku v závislosti na dávce. Nadměrný pokles krevního tlaku může být spojen s hloubkou anestezie, v takových případech může být tento pokles upraven snížením vdechované koncentrace sevofluranu. V důsledku nerozpustnosti sevofluranu v krvi se mohou objevit rychleji hemodynamické změny, než u některých jiných těkavých anestetik. Zvláštní pozornost je nutno věnovat výběru dávky u hypovolemických a hypotenzních pacientů, čili pacientů, kteří jsou nějakým způsobem hemodynamicky narušení, například z důvodu souběžné medikace.

Jako u všech anestetik je udržování hemodynamické stability důležité k předcházení ischemie myokardu u pacientů s onemocněním koronárních tepen.

Pozornost je třeba věnovat při použití sevofluranu v porodnické anestezii, protože relaxační účinek na dělohu může zvýšit riziko děložního krvácení (viz bod 4.6).

Před propuštěním z pooperačního pokoje je nutno pečlivě vyhodnotit probuzení pacienta z celkové anestezie. Se sevofluranem obvykle dochází k rychlému probuzení pacienta z narkózy, takže může být potřeba časné pooperační léčby bolesti. Ačkoli obnova vědomí po podání sevofluranu obecně probíhá v řádu minut, vliv narkózy na intelektuální funkce po dobu následujících dvou až tří dnů nebyl studován. Stejně jako u jiných anestetik mohou po dobu několika dní po podání přetrvávat malé změny v náladě (viz bod 4.7).

Výměna vysušeného absorbentu CO₂:

Byly hlášeny vzácné případy nadměrné tvorby tepla, kouře a/nebo spontánního požáru v anestetickém zařízení při použití sevofluranu spolu s vysušeným absorbentem CO₂, specificky s absorbenty, které obsahují hydroxid draselný (např. Baralyme). Neobvykle opožděný nárůst či neočekávaný pokles koncentrace vdechovaného sevofluranu v porovnání s nastavením odpařovače může být spojen s nadměrným zahříváním nádoby pro absorpci CO₂.

Když dojde k vyschnutí absorbentu CO₂, například po delší době průtoku suchého plynu přes nádobu pro absorpci CO₂, může nastat exotermická reakce s urychlenou degradací sevofluranu za vzniku degradačních produktů. Degradací produkty sevofluranu (methanol, formaldehyd, oxid uhelnatý a sloučeniny A, B, C a D) byly zaznamenány v respiračním obvodu experimentálního anestetického

přístroje používajícího vysušené absorbenty CO₂ a maximální koncentrace sevofluranu (8 %) po delší dobu (≥ 2 hodiny). Koncentrace formaldehydu, zaznamenané v anesteziologickém respiračním obvodu (s použitím absorbentu obsahujícího hydroxid sodný), byly konzistentní s hladinami, o kterých je známo, že působí mírné podráždění dýchacího systému. Klinický význam degradačních produktů zaznamenaných v tomto extrémním experimentálním modelu není znám.

Jestliže má zdravotnický pracovník podezření, že došlo k vyschnutí absorbentu CO₂, musí ho vyměnit před dalším použitím těkavého anestetika (jako je sevofluran). Je třeba vzít v úvahu, že barva indikátoru se nemusí vždy v důsledku vysušení změnit. Nepřítomnost významné změny barvy nelze proto chápat jako potvrzení adekvátní hydratace. Absorbenty CO₂ se mají rutinně vyměňovat bez ohledu na stav barevného indikátoru (viz bod 6.6).

Porucha funkce ledvin:

I když jsou údaje z kontrolovaných klinických studií s nízkým průtokem omezené, nálezy u pacientů a ze studií na zvířatech ukazují, že existuje potenciál poškození ledvin, který je pravděpodobně důsledkem působení sloučeniny A. Sevofluran se proto má u pacientů s ledvinovou nedostatečností používat opatrně. Studie provedené na zvířatech a u lidí ukazují, že sevofluran podávaný v dávce vyšší než 2 MAC hodiny při průtoku čerstvého plynu < 2 l/min může být spojen s proteinurií a glykosurií. Viz rovněž bod 5.1.

V některých klinických studiích na potkanech byla u zvířat vystavených hladinám sloučeniny A (pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE)) pozorována nefrotoxicita vyšší, než při rutinní klinické praxi. U lidí je třeba vzít v úvahu všechny faktory vedoucí k expozici sloučeninou A, obzvláště dobu expozice, průtok čerstvého plynu a koncentraci sevofluranu.

Koncentrace vdechovaného sevofluranu a čerstvého plynu se má upravit tak, aby byla minimalizována expozice sloučenině A. Expozice sevofluranem nemá překročit 2 MAC hodiny při průtoku čerstvého plynu 1 až < 2 l/min. Průtok čerstvého plynu < 1 l/min se nedoporučuje.

Mechanismus této renální toxicity u potkanů není znám a její relevance u člověka nebyla stanovena. (Viz bod 5.3, Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti, kde jsou uvedeny další podrobnosti.)

Sevofluran je třeba podávat s opatrností pacientům s poruchou funkce ledvin ($GFR \leq 60$ ml/min). Pooperačně se má sledovat funkce ledvin.

Neurochirurgie a neuromuskulární poruchy:

U pacientů s rizikem zvýšení intrakraniálního tlaku je třeba dbát na opatrné podávání sevofluranu ve spojení s postupy pro snížení intrakraniálního tlaku (např. hyperventilace).

Záchvaty (křeče):

Ve spojení s použitím sevofluranu byly vzácně hlášeny případy záchvatů.

Použití sevofluranu bylo spojeno se záchvaty u dětí, dospívajících i dospělých s predisponujícími rizikovými faktory i bez nich. Před použitím sevofluranu u pacientů s rizikem záchvatů je nutné klinické vyhodnocení. U dětí je třeba omezit hloubku anestezie. EEG může umožnit optimalizaci dávky sevofluranu a pomoci zabránit vývoji záchvatové aktivity u pacientů s predispozicí k záchvatům (viz bod 4.4, Pediatriká populace).

Pediatriká populace:

Použití sevofluranu je spojováno se záchvaty. K mnoha z nich došlo u dětí i dospívajících, s počátkem ve věku 2 měsíců, přičemž většina z nich neměla predispoziční rizikové faktory. U pacientů

s rizikem záchvatů se má při použití sevofluranu postupovat na základě klinického úsudku (viz bod 4.4, Záchvaty).

U dětí byly pozorovány dystonické pohyby (viz bod 4.8).

Downův syndrom

Významně vyšší prevalence a stupeň bradykardie byly hlášeny u dětí s Downovým syndromem během a po indukci sevofluranem.

Zkušenosti s opakovanou expozicí sevofluranu jsou velmi omezené. Nevyskytly se však žádné zjevné rozdíly v nežádoucích příhodách mezi první a následnou expozicí.

Sevofluran se má používat s opatrností u pacientů s myastenia gravis.

Podobně jako další halogenovaná anestetika může sevofluran během indukce způsobovat kašel.

Sevofluran může způsobovat prodloužení QTc intervalu. V klinické praxi to vzácně vede k torsade des pointes. Sevofluran se má podávat s opatrností rizikovým pacientům, jako jsou starší osoby a pacienti s diagnózou kongenitálního prodloužení QTc.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U sevofluranu bylo prokázáno, že je bezpečný a účinný, pokud se podává souběžně s širokým výběrem látek, na které lze běžně narazit při chirurgických zákrocích, například s látkami pro léčbu centrálního nervového systému, látkami pro léčbu vegetativního systému, relaxanty kosterní svaloviny, antiinfekčními látkami včetně aminoglykosidů, hormony a syntetickými substituenty, krevními deriváty a kardiovaskulárními léčivy, včetně epinefrinu.

Betasympatomimetika a alfa- a betasympatomimetika

Jsou-li během narkózy sevofluranem podávána betasympatomimetika, jako je isoprenalin, a alfa- a betasympatomimetika, jako jsou adrenalin a noradrenalin, je zapotřebí opatrnosti z důvodu možného rizika vzniku komorové arytmie. Dávkování adrenalinu a noradrenalinu používaného pro lokální hemostatické účinky podkožní nebo gingivální injekcí je třeba omezit například na 0,1 mg epinefrinu během 10 minut nebo 0,3 mg během jedné hodiny u dospělých. Parenterální podání adrenalinu a noradrenalinu se nedoporučuje.

Sukcinylocholin

Současné podávání sukcinylocholingu s inhalačními anestetiky bylo spojeno se vzácným zvýšením sérových hladin draslíku, které mělo za následek srdeční arytmie a úmrtí u pediatrických pacientů během pooperačního období.

Amfetaminové deriváty

Použití amfetaminů a jejich derivátů a také efedrinu a jeho derivátů může způsobit předoperační hypertenzní krizi. Preferuje se přerušit léčbu několik dnů před operací.

Neselektivní inhibitory MAO

Riziko kritického kolapsu v průběhu operace nelze vyloučit, neboť bylo pozorováno v souvislosti s jinými halogenovanými inhalačními anestetiky. Obecně se doporučuje ukončit léčbu 2 týdny před operací.

Antagonisté vápníku

Sevofluran může vést k významné hypotenzi u pacientů léčených antagonisty vápníku, zejména deriváty dihydropyridinu.

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání antagonistů vápníku a inhalačních anestetik z důvodu rizika aditivního negativně inotropního působení.

Epinefrin/Adrenalin

Sevofluran je podobný isofluranu ve svém senzibilizačním účinku na myokard vůči arytmogenním účinkům exogenně podávaného adrenalinu. Prahová dávka adrenalinu vyvolávající vícečetné komorové arytmie byla stanovena na 5 µg/kg.

Nepřímo působící sympatomimetika

Při současném používání sevofluranu a nepřímo působících sympatomimetických přípravků (amfetaminů, efedrinů) existuje riziko akutní hypertenzní epizody.

Beta blokátory

Sevofluran může zvyšovat negativní inotropní, chronotropní a dromotropní účinky beta blokátorů (blokováním kardiovaskulárních kompenzačních mechanismů). Pacienty je třeba varovat před přerušением užívání beta blokátorů a je třeba se vyvarovat jakéhokoliv náhlého přerušení léčby. Anesteziologa je třeba informovat o léčbě beta blokátory.

Verapamil

Porucha atrioventrikulárního vedení byla pozorována, když se verapamil a sevofluran podávaly ve stejném čase.

Induktory CYP2E1

Léčivé přípravky a látky, které zvyšují aktivitu CYP2E1 (izoenzymu cytochromu P450), jako například isoniazid a alkohol, mohou zvyšovat metabolismus sevofluranu a vést k významným nárůstům plazmatických koncentrací fluoridu. Souběžné použití sevofluranu a isoniazidu může zesilovat hepatotoxický účinek isoniazidu. Vzhledem k možné indukci metabolismu má být léčba isoniazidem přerušena 1 týden před operací a znovu zahájena nejdříve 15 dní po operaci.

Třezalka tečkovaná

U pacientů dlouhodobě léčených třezalkou tečkovanou byla při použití halogenovaných inhalačních anestetik hlášena těžká hypotenze a opožděné probouzení z anestezie.

Barbituráty

Podávání sevofluranu je kompatibilní s barbituráty, propofolem a dalšími běžně používanými intravenózními anestetiky. Po použití intravenózního anestetika může být požadována nižší koncentrace sevofluranu.

Benzodiazepiny a opioidy

Předpokládá se, že benzodiazepiny a opioidy snižují MAC sevofluranu stejným způsobem, jako ostatní inhalační anestetika. Podávání sevofluranu je kompatibilní s benzodiazepiny a opioidy tak, jak se běžně užívají v chirurgické praxi.

Pokud se opioidy jako alfentanil a sufentanil kombinují se sevofluranem, může dojít k synergickému poklesu srdeční frekvence, krevního tlaku a dechové frekvence.

Oxid dusný

Pokud se sevofluran podává v kombinaci s oxidem dusným, jeho MAC se snižuje jako v případě jiných halogenovaných těkavých anestetik. Ekvivalent hodnoty MAC se sníží přibližně o 50 % u dospělých a přibližně o 25 % u pediatrických pacientů (viz bod 4.2, Udržování).

Neuromuskulární blokátory

Jako jiná inhalační anestetika má také sevofluran vliv na intenzitu a dobu trvání neuromuskulární blokády způsobené nedepolarizujícími svalovými relaxanty. Když se používá jako doplněk k alfentanilové/N₂O anestezii, umocňuje sevofluran neuromuskulární blok indukovaný pankuroniem, vekuroniem nebo atrakuriem. Úpravy dávkování těchto svalových relaxans, když se podávají spolu se sevofluranem, jsou podobné úpravám požadovaným u isofluranu. Účinek sevofluranu na sukcynylcholin a dobu trvání depolarizující neuromuskulární blokády nebyl studován.

Redukce dávky neuromuskulárních blokátorů během indukce anestezie může způsobit opožděný nástup podmínek vhodných pro endotracheální intubaci nebo adekvátní svalovou relaxaci, protože umocnění nervosvalových blokátorů lze pozorovat několik minut po zahájení podávání sevofluranu. Účinek nedepolarizujících myorelaxancií lze antagonistovat neostigminem.

Z nedepolarizujících látek byly studovány interakce s vekuroniem, pankuroniem a atrakuriem. Při nepřítomnosti specifických nařízení a směrnic: (1) při endotracheální intubaci nesnižujte dávku nedepolarizujícího svalového relaxans; a (2) během udržování anestezie se dávka nedepolarizujícího svalového relaxans bude pravděpodobně muset snížit úměrně jako během anestezie pomocí N₂O/opioidů. Podávání doplňkových dávek svalového relaxans se má řídit podle odpovědi na nervovou stimulaci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie na těhotných ženách. Sevofluran se proto v těhotenství smí používat pouze,

pokud je to zcela nezbytné.

Začátek porodu a jeho průběh

Bezpečnost sevofluranu u matek i dětí byla prokázána v klinické studii jeho použití pro anestezii během císařského řezu. Bezpečnost sevofluranu na začátku a v průběhu vaginálního porodu nebyla prokázána. Při porodní anestezii je třeba dbát opatrnosti z důvodu relaxačních účinků sevofluranu na dělohu a zvyšování děložního krvácení.

Kojení

Není známo, zda se sevofluran nebo jeho metabolity vylučují u lidí do mateřského mléka. Při podávání sevofluranu kojícím matkám je třeba dbát opatrnosti.

Fertilita

Reprodukční studie u potkanů a králíků s dávkami až do 1 MAC neukázaly žádné prokazatelné poruchy plodnosti způsobené sevofluranem.

Sevofluran se má používat během těhotenství pouze v případech, kdy je to jasně indikováno.

Existuje zvýšené riziko krvácení z dělohy v důsledku relaxačního účinku sevofluranu na dělohu.

Použití na začátku a během porodu je omezeno na jednu malou studii při císařském řezu.

Studie na zvířatech ukázaly, že sevofluran není teratogenní.

Reprodukční studie u potkanů a králíků (dávky do 1 MAC) neukázaly žádný vliv na samčí a samičí reprodukční schopnosti. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné známky fetální toxicity.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako u jiných látek, mají být pacienti informováni, že provádění činností, které vyžadují plnou pozornost, jako je například obsluha motorových vozidel nebo nebezpečných strojů, může být po nějakou dobu po celkové anestezii negativně ovlivněno (viz bod 4.4).

Pacient nemá po určité době po narkóze sevofluranem řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jako u všech silných inhalačních anestetik, může sevofluran v závislosti na dávce způsobovat útlum dýchacího a oběhového systému. Většina nežádoucích reakcí je z hlediska závažnosti slabá až středně závažná a svým trváním dočasná. Během období po operaci je často pozorována nauzea a zvracení, s podobnou četností jako u jiných inhalačních anestetik. Tyto účinky jsou běžným následkem operace a celkové anestezie a mohou být spojené s použitím inhalačního anestetika a dalších látek podaných během operace či po operaci nebo mohou být reakcí pacienta na operaci. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly následující:

U dospělých pacientů: hypotenze, nauzea a zvracení;

U starších pacientů: bradykardie, hypotenze a nauzea a;

U pediatrických pacientů: agitovanost, kašel, zvracení a nauzea.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Údaje o nežádoucích účincích jsou odvozené z kontrolovaných klinických studií provedených ve Spojených státech a Evropě na více než 3200 pacientech. Typ, závažnost a frekvence nežádoucích účinků u pacientů používajících sevofluran byly srovnatelné s nežádoucími příhodami u pacientů léčených dalšími inhalačními anestetiky.

Nejčastější nežádoucí příhody spojené s sevofluranem celkově byly nauzea (24 %) a zvracení (17 %). Agitovanost se objevila často u dětí (23 %).

Všechny nežádoucí účinky z klinických hodnocení a zkušeností po uvedení na trh, pravděpodobně spojené s použitím sevofluranu, jsou uvedené v následující tabulce podle třídy orgánových systémů MedDRA, preferovaných termínů a četnosti. Jsou používány následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), včetně ojedinělých hlášení. Nežádoucí účinky po uvedení na trh jsou hlášené dobrovolně z populace s neznámou mírou expozice. Není možné určit skutečnou incidenci nežádoucích účinků a jejich frekvence proto „není známá“. Typ, závažnost a četnost nežádoucích účinků u pacientů se sevofluranem v klinických studiích byly srovnatelné s nežádoucími účinky u pacientů s referenčním lékem.

Údaje o nežádoucích reakcích odvozené z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Souhrn nejčastějších nežádoucích reakcí odvozených z klinických studií sevofluranu a zkušeností po uvedení na trh		
Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktické reakce ¹ Anafylaktoidní reakce Hypersensitivita ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Leukopenie Leukocytóza
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Agitovanost
	Méně časté	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence Závratě Bolest hlavy Křeče ^{2, 3}
	Není známo	Dystonie Zvýšený intrakraniální tlak
Srdeční poruchy	Velmi časté	Bradykardie

	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Kompletní atrioventrikulární blok Srdeční arytmie (včetně komorové arytmie) Síňová fibrilace Arytmie Ventrikulární extrasystoly
	Není známo	Supraventrikulární extrasystoly Extrasystoly (komorové, supraventrikulární, bigeminicky vázané) Zástava srdce ⁴ Ventrikulární fibrilace Torsade de pointes, Ventrikulární tachykardie EKG – prodloužení QT
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
	Časté	Poruchy dýchání Respirační deprese Laryngospasmus Obstrukce dýchacích cest
	Méně časté	Plicní edém
	Není známo	Apnoe Hypoxie Astma Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Sípot ¹ Zadržování dechu
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení Nauzea
	Časté	Zvýšená sekrece slin
	Není známo	Pankreatitida
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperkalémie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Retence moči Glykosurie
	Není známo	Tubulointersticiální nefritida
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida ^{1, 2} Selhání jater ^{1, 2} Jaterní nekróza ^{1, 2} Žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Kontaktní dermatitida ¹ Pruritus Vyrážka ¹ Otok obličeje ¹ Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Svalová rigidita
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Třesavka Pyrexie
	Není známo	Hrudní diskomfort ¹ Maligní hypertermie ^{1, 2} Edém
Vyšetření	Časté	Abnormální glykemie, Abnormální testy funkce jater ⁵ Abnormální počet bílých krvinek Zvýšená hladina fluoridů v krvi ¹ Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Není známo	Zvýšený sérový kreatinin Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Hypotermie

¹ Viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích reakcí.

² Viz bod 4.4.

³ Viz bod 4.8, Pediatrická populace.

⁴ Za podmínek použití sevofluranu se pouze vzácně vyskytly hlášení srdeční zástavy po uvedení na trh.

⁵ Byly hlášeny občasné případy přechodných změn v testech funkce jater při použití sevofluranu a referenčních látek.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Během či po narkóze sevofluranem může dojít k dočasnému zvýšení hodnot anorganického fluoridu v séru. Koncentrace anorganického fluoridu obvykle vrcholí v průběhu dvou hodin po ukončení narkózy sevofluranem a na hodnoty před operací se vrací do 48 hodin. V klinických studiích nebyly zvýšené koncentrace fluoridu spojené s poškozením funkce ledvin.

Existují vzácná hlášení pooperační hepatitidy. Po uvedení na trh se navíc vyskytla pouze vzácná hlášení o selhání jater a nekróze jater, spojená s použitím silných těkavých anestetických látek, včetně sevofluranu. Skutečnou incidenci těchto událostí a jejich vztah k sevofluranu však nebylo možné s určitostí stanovit (viz bod 4.4).

Vzácně byla obdržena hlášení o přecitlivělosti (včetně kontaktní dermatitidy, vyrážky, dyspnoe, sípání, nepříjemných pocitů na prsou, otoku obličeje, otoku víček, erytému, kopřivky, svědění, bronchospasmu, anafylaktické a anafylaktoidní reakce), obzvláště ve spojení s dlouhodobou expozicí

inhalačních anestetických látek, včetně sevofluranu, na pracovišti.

U citlivých jedinců mohou silné inhalační anestetické látky spouštět hypermetabolický stav kosterní svaloviny, vedoucí k vyšším požadavkům na kyslík a ke klinickému syndromu známému jako maligní hypertermie (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Použití sevofluranu je spojováno se záchvaty. K mnoha z nich došlo u dětí i dospívajících, s počátkem ve věku 2 měsíců, přičemž většina pacientů neměla predispoziční rizikové faktory. Několik případů neuvádí žádnou souběžnou medikaci a minimálně jeden případ byl potvrzen pomocí elektroencefalografie (EEG). Ačkoli mnoho případů byly ojedinělé záchvaty, které odezněly spontánně nebo po léčbě, byly rovněž hlášeny případy vícečetných záchvatů. Záchvaty se objevily během nebo krátce po indukci anestezie sevofluranem, během probouzení a během pooperační péče až do doby jednoho dne po anestezii. U pacientů s možným rizikem záchvatů je třeba při použití sevofluranu postupovat na základě klinického úsudku (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova

48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování zahrnují respirační depresi a oběhovou nedostatečnost.

V případě předávkování je třeba postupovat následovně: ukončete podávání léčivého přípravku, zajistíte volné dýchací cesty a začnete asistovanou či řízenou ventilaci čistým kyslíkem; udržujte kardiovaskulární funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika celková; halogenované uhlovodíky, ATC kód: N01AB08

Změny v klinických účincích sevofluranu rychle sledují změny ve vdechované koncentraci. Sevofluran je halogenované metyl-izopropyl éterové inhalační anestetikum s rychlou indukcí a ukončením anestezie. Hodnota MAC (minimální alveolární koncentrace) závisí na věku (viz bod 4.2).

Sevofluran způsobuje ztrátu vědomí, reverzibilní odstranění bolesti a motorické aktivity, potlačení autonomních reflexů, depresi kardiopulmonálních funkcí. Tyto účinky jsou závislé na dávce.

Sevofluran má nízký rozdělovací koeficient krev/plyn (0,65), což vede k rychlému probuzení z anestezie.

Kardiovaskulární účinky

Jako u všech ostatních inhalačních látek snižuje sevofluran kardiovaskulární funkci v závislosti na dávce. V jedné studii u dobrovolníků vedlo zvýšení koncentrace sevofluranu ke snížení středního arteriálního tlaku, ale nedošlo ke změně srdeční frekvence. Sevofluran v této studii neměnil plazmatické koncentrace noradrenalinu. Sevofluran vyvolává senzibilizaci myokardu k arytmogenním účinkům exogenně podávaného adrenalinu. Tato senzibilizace je podobná jako u isofluranu.

Účinky na nervový systém

U pacientů s normálním nitrolebním tlakem (NLT) měl sevofluran minimální vliv na NLT a zachoval odpověď na CO₂. Bezpečnost sevofluranu byla zkoumána u pacientů se zvýšeným NLT. U pacientů s rizikem zvýšení NLT je třeba sevofluran podávat s opatrností ve spojení s manévry snižujícími NLT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nízká rozpustnost sevofluranu v krvi má vést k alveolárním koncentracím, které rychle vzrostou po indukci a rychle se sníží po ukončení podávání inhalované látky. Hodnota FA / FI (promývání) po 30 minutách pro sevofluran je 0,85. Hodnota FA / FAO (vymytí) po 5 minutách je 0,15.

U lidí se metabolizuje < 5 % absorbovaného sevofluranu v játrech (sevofluran je defluorován prostřednictvím cytochromu p450(CYP)2E1), což vede ke vzniku hexafluoroisopropanolu (HFIP) za uvolnění anorganického fluoridu a oxidu uhličitého (čili jednouhlíkového fragmentu). HFIP následně rychle konjuguje s glukuronovou kyselinou a vylučuje se do moči. Rychlá a rozsáhlá plicní eliminace sevofluranu minimalizuje množství látky dostupné pro metabolismus.

Metabolismus sevofluranu mohou zvyšovat známé induktory CYP2E1 (např. isoniazid a alkohol), ne však barbituráty.

Během narkózy či po narkóze sevofluranem může docházet k dočasnému zvýšení hodnot anorganického fluoridu v séru. Koncentrace anorganického fluoridu obvykle vrcholí v průběhu dvou hodin po ukončení narkózy sevofluranem a na hodnoty před operací se vrací do 48 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o toxicitě jedné a opakované dávky sevofluranu neprokazují žádnou specifickou orgánovou toxicitu.

Studie vlivu na reprodukční systém: Studie vlivu na fertilitu provedené na potkanech ukázaly snížení četnosti implantace a březosti po opakované expozici anestetickými dávkami. Studie vývojové toxicity provedené na potkanech a králících neodhalila žádné teratogenní účinky. V subanestetických koncentracích během perinatální fáze bylo u potkanů prokázáno prodloužení gestace.

Rozsáhlé *in vitro* a *in vivo* studie mutagenních účinků sevofluranu přinesly negativní výsledky. Studie kancerogenních účinků nebyly provedeny.

Účinky na oběhové funkce a spotřebu kyslíku: Výsledky studií prováděných na psech indikují, že sevofluran nezpůsobuje koronární steal syndrom a nezhoršuje dříve přítomnou ischemii myokardu.

Studie na zvířatech ukázaly, že v průběhu anestezie sevofluranem nedochází ke změnám oběhu krve v játrech a ledvinách.

Sevofluran snižuje rychlost metabolismu kyslíku v mozku (CMRO₂) podobným způsobem jako isofluran. Asi 50% snížení CMRO₂ bylo pozorováno při koncentracích kolem 2,0 MAC. Studie na zvířatech ukázaly, že sevofluran nemá významný účinek na průtok krve mozkiem.

U zvířat sevofluran výrazně potlačuje elektroencefalografickou (EEG) aktivitu srovnatelně se stejně účinnými dávkami isofluranu. Nebylo zjištěno, že by sevofluran během normokapnie či hypokapnie způsoboval epileptiformní účinky. Na rozdíl od enfluranu nebylo možné rytmickými zvukovými stimuly vyvolat během hypokapnie aktivitu EEG připomínající záchvaty.

Sloučenina A: Sloučenina A je degradační produkt sevofluranu, který se tvoří v absorbentu CO₂. Její koncentrace se normálně zvyšuje při zvyšování teploty absorbentu, koncentraci sevofluranu a snižování průtoku čerstvého plynu.

Studie prováděné na potkanech ukázaly reverzibilní nefrotoxicitu (nekrózu jednotlivých buněk v proximálních tubulech ledvin) závislou na dávce a době podání. U potkanů byla nefrotoxická prokázána při koncentraci 25-50 ppm po 6 a 12 hodinách expozice. Význam pro lidi není znám.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až středně silné anestézii prokázaly, že použití anestetik v období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vedlo ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s dlouhodobými kognitivními poruchami. Klinický význam těchto preklinických zjištění není znám.

V klinických studiích byla nejvyšší koncentrace sloučeniny A (pomocí natronového vápna jako absorbentu CO₂ v obvodu) 15 ppm u dětí a 32 ppm u dospělých. U systémů využívajících jako absorbent CO₂ barium byly zjištěny koncentrace až 61 ppm. Ačkoli jsou zkušenosti s nízkoprůtokovou anestézií omezené, aktuálně nejsou žádné důkazy o narušení ledvinných funkcí vlivem sloučeniny A.

Sloučenina B: Inhalační expozice pro sloučeninu B v koncentracích až 2 400 ppm (0,24 %) po dobu tří hodin nevedla u potkanů Wistar k žádným nežádoucím účinkům na renální parametry nebo histologii tkáně.

Kancerogeneze

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity. V Amesově testu nebyl nalezen žádný mutagenní účinek a v kultivovaných savčích buňkách nebyly indukovány žádné chromozomální aberace. Reprodukční studie na potkanech a králících v dávkách do 1 MAC neprokázaly důkaz o narušené fertilitě nebo poškození plodu v důsledku sevofluranu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Sevofluran je stabilní při skladování za normálních pokojových světelných podmínek. Za přítomnosti silných kyselin či tepla nedochází k významné degradaci sevofluranu. Sevofluran není korozivní pro nerez ocel, mosaz, hliník, poniklovanou mosaz, pochromovanou mosaz či slitiny mědi a beryllia.

Chemická degradace může nastat po vystavení inhalovaného anestetika absorbentu CO₂ uvnitř anestetického přístroje. Při použití podle pokynů s čerstvými absorbenty je degradace sevofluranu minimální a degradanty nejsou detekovatelné či toxické. Rozklad sevofluranu a následné vytvoření rozkladných produktů je zvětšeno zvýšením teploty absorbentu, vysušeným absorbentem CO₂ (zvláště s obsahem hydroxidu draselného, např. Baralyme®), zvýšenou koncentrací sevofluranu a sníženým průtokem čerstvého plynu. Sevofluran se může rozložit v alkalickém prostředí dvěma způsoby. První způsob, kde výsledkem ztráty fluorovodíku dochází k vytvoření pentafluoroisopropenyl fluoromethyl etheru (PIFE či častěji známého jako sloučenina A). Druhý způsob rozkladu sevofluranu nastává pouze za přítomnosti vysušených absorbentů CO₂ a vede k rozdělení sevofluranu na hexafluoroisopropanol (HFIP) a formaldehyd. HFIP je neaktivní, negenotoxický, je rychle glukuronizován, odstraňován a má toxicitu podobnou sevofluranu. Formaldehyd je přítomný během normálních metabolických procesů. Po kontaktu s vysoce vysušenou absorpční látkou se formaldehyd může dále rozkládat na metanol a formiát. Formiát může za vysoké teploty přispívat k vytváření oxidu uhelnatého. Metanol může reagovat se sloučeninou A a methoxylací vytvořit sloučeninu B. Sloučenina B může další ztrátou fluorovodíku vytvořit sloučeniny C, D a E. V případě vysoce vysušených absorbentů, zvláště těch obsahujících hydroxid draselný (např. Baralyme®), může docházet k vytváření formaldehydu, metanolu, oxidu uhelnatého, sloučeniny A a možná i dalších rozkladných produktů, mohou se vyskytnout i sloučeniny B, C a D.

6.3 Doba použitelnosti

5 let při použití lahvíček z jantarově hnědého skla se šroubovacím uzávěrem.

3 roky při použití lahvíček z jantarově hnědého skla s integrovaným adaptérem, s vícedílným uzávěrem.

Po prvním otevření lahvičky má být přípravek použit do 8 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem. Vzhledem k těkavosti anestetické látky lahvičku udržujte pevně uzavřenou. Lahvičku udržujte ve svislé poloze.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Typ III, 250ml skleněná lahvička jantarově hnědá (s vnějším potahem z PVC nebo bez něho) s dvoudílným šroubovacím uzávěrem skládajícím se z vnějšího černého fenolického krytu a vnitřního průhledného nízko hustotního polyethylenového kužele. Toto balení se dodává se žlutým LDPE límcem

NEBO

Typ III, 250ml skleněná lahvička jantarově hnědá (s vnějším potahem z PVC nebo bez něho) s vícedílným uzávěrem s integrovaným adaptérem (HDPE, EPDM pryž, nerezová ocel) připevněným k lahvičce pomocí hliníkového prstencového pertlu.

Velikosti balení 1 a 6 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Sevofluran má být podáván s odpařovačem speciálně kalibrovaným pro použití s sevofluranem s pomocí klíčového plnicího systému konstruovaného specificky pro odpařovače sevofluranu či jiného vhodného plnicího systému specifického pro odpařovače sevofluran

Je třeba zabránit vyschnutí absorbentu oxidu uhličitého při podávání inhalačních anestetik. Bylo hlášeno, že některá halogenovaná anestetika reagují se suchým absorbentem oxidu uhličitého za vzniku oxidu uhelnatého. Aby se snížilo riziko tvorby oxidu uhelnatého ve znovu vdechovaném okruhu a možnost vzniku zvýšené hladiny karboxyhemoglobinu, je třeba nenechat absorbenty CO₂ vyschnout. Byly hlášeny vzácné případy nadměrné tvorby tepla, kouře a požáru anestetického zařízení při použití sevofluranu s vysušeným absorbentem CO₂. Jestliže existuje podezření, že je absorbent CO₂ vysušený, je třeba ho vyměnit. U sevofluranu byla zjištěna degradace v přítomnosti silných Lewisových kyselin, které se mohou tvořit na kovových nebo skleněných površích v agresivních podmínkách a je nutné se vyhnout použití odpařovačů, které obsahují silné Lewisovy kyseliny nebo se v nich mohou tvořit za podmínek normálního použití. Používejte pouze lahve bez štiplavého zápachu.

V případě, že není během podání použito celé balení, zbylý obsah lahvičky může být použit až po dobu 8 týdnů.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být likvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor)
2252 TR Voorschoten
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

05/748/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 3. 2024