Sevorane®

AbbVie

Inhalationsånga, vätska
(klar, färglös)

Inhalationsanestetikum

Aktiv substans:
Sevofluran

ATC-kod:
N01AB08

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-03-25.

Indikationer

Induktion och underhåll av anestesi hos vuxna och barn.

Kontraindikationer

Sevofluran skall ej användas till patienter med känd eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi.

Sevofluran skall ej användas till patienter med känd eller misstänkt överkänslighet för sevofluran eller andra halogenerade inhalationsanestetika (t.ex. patienter som tidigare fått leverfunktionsstörning, vanligen innefattande förhöjda leverenzymer, feber eller leukocytos och/eller eosinofili temporärt relaterad till anestesi med något av dessa ämnen).

Sevofluran är givetvis kontraindicerat för patienter för vilka generell anestesi är kontraindicerad.

Dosering

Kirurgisk anestesi

Koncentration sevofluran som administreras från en förgasare skall vara känd. Detta kan uppnås genom användning av en förgasare som kalibrerats specifikt för sevofluran.

Induktion
Doseringen bör individualiseras och titreras till önskad effekt med hänsyn till patientens ålder och kliniska status. Ett kortverkande barbiturat eller annat intravenöst induktionsmedel kan ges följt av inhalation av sevofluran. Induktion med sevofluran kan ges med syrgas eller en kombination med en blandning av syrgas-lustgas. Vid användning som induktion av anestesi, resulterar inandade koncentrationer av upp till 8% sevofluran vanligtvis i kirurgisk anestesi inom två minuter hos både barn och vuxna.

Underhållsdosering
Kirurgisk anestesi kan upprätthållas med en koncentration av 0,5 - 3% sevofluran med eller utan samtidig tillförsel av lustgas.

TABELL 1 ÅLDERNS EFFEKT PÅ MAC FÖR *SEVOFLURAN*		
PATIENTENS ÅLDER (ÅR)	SEVOFLURAN I SYRGAS	SEVOFLURAN I 65 % N_2O/35 %O_2
0-1 månad*	3,3 %	Ej bestämd
1 - <6 månader	3,0 %	Ej bestämd
6 månader - <3år	2,8 %	2,0 %**
3 - 12	2,5 %	Ej bestämd
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

*Nyfödda = fullgångna foster. MAC i prematurer har ej bestämts.
**För barn mellan 1-<3 år har 60% N_2O/40% O_2 använts.

Uppvaknande
Uppvaknandet sker i allmänhet snabbt efter sevofluran-anestesi. Patienterna kan därför behöva postoperativ smärtlindring tidigt.

Äldre
MAC minskar med stigande ålder. För att uppnå MAC hos en 80-åring är den genomsnittliga koncentrationen av sevofluran ungefär 50% av den som krävs för en 20-åring.

Pediatrisk population
Se Tabell 1 för MAC-värden för pediatriska patienter i olika åldrar.

Varningar och försiktighet

Sevofluran har en uttalad andningsdepressiv effekt som accentueras av premedicinering med opiater eller samtidig användning av andra andningsdepressiva medel. Andningen skall följas noga och assisterad eller kontrollerad andning bör tillämpas vid behov (se Biverkningar.).

Sevofluran skall endast administreras av anestesipersonal med erforderlig utbildning. Utrustning för upprätthållande av fria luftvägar, assisterad ventilation och syrgastillförsel samt återupplivning måste finnas omedelbart tillgängligt.

Koncentrationen av sevofluran som administreras från en förgasare måste vara exakt känd. Eftersom narkosgaser skiljer sig i fysikaliska egenskaper, så får endast förgasare som är specifikt kalibrerade för sevofluran användas. Administreringen av generell anestesi måste individanpassas baserat på hur patienten svarar. Hypotension och respiratorisk depression ökar med djupare anestesi.

Malign hypertermi

Hos känsliga patienter kan potenta inhalationsanestetika utlösa ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen, vilket kan leda till högt syrgasbehov och det kliniska tillstånd som betecknas malign hypertermi. Det kliniska syndromet yttrar sig som hyperkapni och kan inkludera muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och/eller instabilt blodtryck. Vissa av dessa ospecifika tecken kan också uppträda under lätt anestesi, akut hypoxi, hyperkapni och hypovolemi.

Ett fall av malignt hypertermi har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföring har fler rapporter inkommit. En del av dessa fall hade dödlig utgång.

Behandling innefattar utsättande av den utlösande faktorn (t.ex. sevofluran), tillförsel av dantrolennatrium intravenöst och understödjande behandling. Sådan behandling inkluderar att återställa normal kroppstemperatur, respiratoriskt stöd och cirkulationsstöd efter behov och hantering av elektrolyter, vätskebalans och syra-bas avvikelser. Njursvikt kan uppträda senare varför urinflödet bör följas och om möjligt upprätthållas.

Användning av inhalationsanestetika har i sällsynta fall associerats med förhöjningar av kaliumnivåer i serum, som under den postoperativa perioden resulterat i hjärtarytmier och dödsfall hos pediatriska patienter. Patienter med latent så väl som aktiv neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, tycks vara känsligast. Samtidig användning av succinylkolin har förekommit i flertalet av dessa fall, dock inte i alla. Dessa patienter uppvisade också signifikanta ökningar av kreatininkinasnivåer i serum och, i vissa fall, urinförändringar som vid myoglobinuri. Trots sjukdomsbildens likhet med malign hypertermi visade ingen av dessa patienter symtom på muskelstelhet eller ett hypermetaboliskt tillstånd. Tidig och aggressiv intervention rekommenderas för att behandla hyperkalemin och resistenta arytmier, liksom påföljande utredning av latent neuromuskulär sjukdom.
Enstaka fall av QT-förlängning, i mycket sällsynta fall associerade med torsade de pointes (i ett fåtal fall med dödlig utgång) har rapporterats. Administrering ska ske med försiktighet till känsliga patienter.

Enstaka fall av ventrikelarytmi har rapporterats i pediatriska patienter med Pompes sjukdom.

Försiktighet bör iakttagas vid administrering av generell anestesi, inklusive sevofluran, till patienter med mitokondriella sjukdomar.

Mycket sällsynta fall av mild, måttlig och svår postoperativ leverdysfunktion eller hepatit med eller utan gulsot har rapporterats efter marknadsföringen. Hos patienter som tidigare fått leverskada, ikterus, feber eller eosinofili av oklar genes efter inhalation av annat anestesiläkemedel skall administration av sevofluran undvikas om det är möjligt att ge intravenös anestesi eller regional anestesi (se Biverkningar.).

Klinisk nytta-risk bedömning bör användas när sevofluran ges till patienter med underliggande leversjukdom eller som behandlas med läkemedel som kan orsaka leverdysfunktion (se Biverkningar.).

Patienter som tidigare exponerats för halogenerade kolväten, inklusive sevofluran, kan ha en ökad risk för leverskador. I synnerhet om intervallet för exponering är mindre än 3 månader. Vid underhållsanestesi ger ökade koncentrationer av sevofluran dosavhängig sänkning av blodtrycket. Kraftig sänkning av blodtrycket kan vara relaterat till anestesidjupet och kan vid sådana tillfällen korrigeras genom reduktion av den inandade koncentrationen sevofluran. Särskild försiktighet bör iakttas vid dosval till patienter som är hypovolemiska, hypotensiva eller på annat sätt hemodynamiskt sviktande, t ex på grund av annan medicinering.

Liksom för alla anestetika är upprätthållande av den hemodynamiska stabiliteten viktig för att undvika myokardischemi hos patienter med kranskärlssjukdom.
Återhämtningen efter generell anestesi skall noga fastställas innan patienten tillåts lämna uppvakningsavdelningen.
Medvetandet återfås vanligtvis inom några minuter efter avslutad sevofluranadministrering. Påverkan på intellektuella funktioner under två eller tre dagar efter anestesin har dock inte studerats. Liksom med andra anestetika kan mindre förändringar i sinnesstämning kvarstå under flera dagar efter administrering (se Trafik.).

Utbyte av uttorkad CO_2-absorber:

Sällsynta fall av extrem värmeutveckling, rökutveckling och/eller spontan brand i anestesiapparaten har rapporterats när sevofluran använts tillsammans med uttorkad CO_2-absorber, särskilt sådana som innehåller kaliumhydroxid. En ovanligt fördröjd ökning, eller oväntad minskning, av den inandade sevoflurankoncentrationen jämfört med inställd förgasardos kan vara kopplat till en ökad värmeutveckling i CO_2-absorberkärlet.
En exoterm reaktion, ökad nedbrytning av sevofluran och bildande av nedbrytningsprodukter kan ske när CO_2-absorbermassan blir uttorkad, exempelvis när CO_2-absorberkärlen genomströmmats av ett torrt gasflöde under en längre period. Nedbrytningsprodukter av sevofluran (metanol, formaldehyd, kolmonoxid och Compound A, B, C och D) observerades i en experimentell anestesiapparats andningssystem då uttorkad CO_2-absorber och maximal sevoflurankoncentration (8%) användes under längre tidsperioder (≥2 timmar). De koncentrationer av formaldehyd som uppmättes i narkosandningssystemet (då absorber innehållande natriumhydroxid användes) motsvarar nivåer som man vet kan orsaka mild luftvägsirritation. Den kliniska relevansen av de nedbrytningsprodukter som sågs i denna extrema experimentella modell är okänd.

Om anestesipersonal misstänker att CO_2-absorbermassan kan vara uttorkad bör absorbern bytas ut innan sevofluran administreras. Absorbermassans färgindikator behöver inte ha förändrats även om absorbermassan blivit uttorkad. Därför ska frånvaron av färgförändring inte tas som en bekräftelse på tillräcklig fukthalt. CO_2-absorberkärl ska bytas ut med jämna mellanrum oavsett vad färgindikatorn visar.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom antalet patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin > 130 mikromol/l) som studerats är få, är säkerheten vid sevofluran-administrering ännu inte fullt fastställd i denna grupp. Sevofluran bör därför användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Neurokirurgi

Hos patienter med risk för förhöjt intrakraniellt tryck (ICP), bör sevofluran administreras med försiktighet tillsammans med ICP-reducerande åtgärder såsom hyperventilering.
Erfarenhet vid neurokirurgi och hos patienter i ASA grupp IV är begränsad.

Krampanfall

Sällsynta fall av kramper har rapporterats i samband med sevofluranananvändning.
Användning av sevofluran har associerats med krampanfall hos såväl barn och unga vuxna som hos äldre vuxna med eller utan predisponerande riskfaktorer. Klinisk bedömning är nödvändig innan sevofluran används till patienter med risk för kramper. Hos barn bör anestesidjupet begränsas. EEG kan medge optimering av sevoflurandosen och hjälpa till att undvika att krampaktivitet utvecklas hos patienter med predisponering för krampanfall (se Varningar och försiktighet. – Pediatrisk population).

Pediatrisk population

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall. Många av dessa har inträffat hos barn och unga vuxna med början från två månaders ålder, där flertalet inte hade några predisponerande riskfaktorer. Klinisk nytta-risk bedömning får avgöra om sevofluran kan användas till patienter som kan riskera att få kramper (se Varningar och försiktighet. – Krampanfall).

Interaktioner

Sevofluran har visats vara säkert och effektivt då det administreras samtidigt med en stor mängd substanser som är vanligt förekommande i kirurgisituationer, såsom centralnervöst verkande medel, autonoma läkemedel, skelettmuskelrelaxantia, medel mot infektioner inklusive aminoglykosider, hormoner och syntetiska substitut, blodderivat och kardiovaskulära läkemedel inklusive adrenalin.

Icke-selektiva MAO-hämmare
Det rekommenderas att behandling med icke-selektiva MAO-hämmare avslutas 2 veckor före operation. Risk finns för kris under operation.

Betasympatikomimetika (isoprenalin) och alfa- och betasympatikomimetika (adrenalin, noradrenalin)
Bör användas med försiktighet under anestesi med sevofluran på grund av potentiell risk för ventrikulär arytmi som följd av ökad hjärtfrekvens.
Sevofluran liknar isofluran vad gäller sensitisering av myokardiet för den arytmogena effekten av exogent administrerat adrenalin.

Indirekt verkande sympatomimetika
Vid samtidig användning av sevofluran och indirekt verkande sympatomimetika (amfetaminer, efedrin) finns risk för akuta hypertensiva episoder.

Betablockerare
Sevofluran kan öka de negativa jonotropa, kronotropa eller dromotropa effekterna av betablockerare genom blockad av de kardiovaskulära kompensatoriska mekanismerna.

Verapamil
Försämring av den atrioventrikulära överledningsförmågan har setts då verapamil och sevofluran administrerats samtidigt.

Kalciumantagonister, speciellt dihydropyridinderivat
Sevofluran kan leda till påtaglig hypotension hos patienter som behandlas med kalciumantagonister. Försiktighet skall iakttas då kalciumantagonister används samtidigt med inhalationsanestetika, beroende på risken av den additiva negativa inotropa effekten.

CYP2E1-inducerare

Läkemedel och ämnen som ökar aktiviteten hos cytokrom P450-isoenzymet CYP2E1, såsom isoniazid och alkohol, kan öka sevoflurans metabolism och leda till signifikant ökning av fluoridkoncentrationen i plasma. Samtidig användning av sevofluran och isoniazid kan potentiera de hepatotoxiska effekterna av isoniazid.

Johannesört
Allvarlig hypotension och sent uppvaknande från anestesi med halogenerade inhalationsanestetika har setts i patienter som långtidsbehandlats med johannesört.

Barbiturater
Sevofluranadministrering är kompatibel med barbiturater som rutinmässigt används i kirurgi.

Benzodiazepiner och opioider
Benzodiazepiner och opioder förväntas minska MAC av sevofluran på samma sätt som med andra inhalationsanestetika. Administrering av sevofluran är kompatibelt med benzodiazepiner och opioder som rutinmässigt används i kirurgi.
Opioder såsom alfentanil och sufentanil kan, då de kombineras med sevofluran, leda till en synergistisk sänkning av hjärtfrekvens, blodtryck och andningsfrekvens.

Lustgas
Som för andra halogenerade narkosgaser, minskar MAC för sevofluran när det ges i kombination med lustgas. MAC-värdet för Sevorane minskar med cirka 50% för vuxna och cirka 25% för barn.

Neuromuskulärt blockerande medel
Liksom andra inhalationsanestetika, påverkar sevofluran både intensiteten och durationen av neuromuskulär blockad orsakad av icke-depolariserande muskelrelaxantia. Vid användning som komplement till alfentanil-N_2O-anestesi, potentierar sevofluran neuromuskulär blockad inducerad av pankuronium, vekuronium eller atrakurium. Dosjusteringarna för dessa muskelrelaxantia när de administreras tillsammans med sevofluran är liknande de som krävs tillsammans med isofluran. Sevoflurans effekt på succinylkolin och durationen hos depolariserande neuromuskulär blockad har inte studerats.

Dosreduktion för neuromuskulära blockerare vid anestesiinduktionen kan resultera i en fördröjning av insättande av det tillstånd som är lämpligt för endotrakeal intubering, eller ge en otillräcklig muskelrelaxering, eftersom potentiering av de neuromuskulära blockerarna ses några minuter efter påbörjad sevofluranadministrering.
Bland de icke-depolariserande medlen har interaktioner med vekuronium, pankuronium och atrakurium studerats. I frånvaro av specifika riktlinjer rekommenderas: 1) minska inte dosen av icke-depolariserande medel vid endotrakeal intubering, 2) vid anestesiunderhåll är det troligt att dosen av icke-depolariserande muskelrelaxantia blir lägre jämfört med den vid
N_2O/opioid-anestesi. Administrering av ytterligare doser av muskelrelaxantia bör baseras på muskelsvar vid nervstimulering.

Samtidig användning av succinylkolin med inhalationsanestetika har associerats med ovanliga ökningar av serumhalten av kalium. Dessa ökningar har post-operativt resulterat i oregelbunden hjärtrytm och död hos pediatriska patienter

Graviditet

Graviditet
Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se Prekliniska uppgifter.).

Reproduktions- toxikologiska studier på råtta har visat troliga anestesirelaterade fetotoxiska effekter, vid upprepad daglig exponering (3 timmar/dag) av 1 MAC under organogenesen, på grund av effekten på moderdjuret. Tills ytterligare erfarenheter föreligger bör Sevorane ej ges under graviditet annat än efter särskilt övervägande.

Den dokumenterade säkerheten av sevofluran för anestesi under kejsarsnitt är begränsad. Det finns inga studier av sevofluran vid förlossning.

Sevofluran har relaxerande effekter på livmodern med den potentiella risken för livmoderblödning. Klinisk bedömning bör beaktas vid användning av sevofluran under obstetrisk anestesi.

Amning

Uppgift saknas om sevofluran eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. På grund av avsaknad av dokumenterad erfarenhet, avråds kvinnor från att amma under 48 timmar efter administrering av sevofluran och att kassera mjölk som producerats under denna tid.

Trafik

Patienter bör uppmärksammas på att förmågan att utföra uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom att köra ett motorfordon eller hantera en riskabel maskin, kan vara nedsatt under en längre tid efter att man fått generell anestesi (se avsnitt Varningar och försiktighet.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Sevofluran kan i likhet med alla potenta inhalationsanestetika förorsaka dosavhängig kardiorespiratorisk depression. De flesta biverkningar är milda till måttliga i svårighetsgrad och övergående vad gäller duration . Illamående, kräkningar och delirium har observerats post-operativt, vilket är vanliga följder av kirurgi och generell anestesi och som kan bero på inhalationsanestetikumet, på andra medel som administrerats intra- eller postoperativt, samt på patientens reaktion på det kirurgiska ingreppet.

De vanligast rapporterade biverkningarna är följande:
Hos vuxna patienter: hypotension, illamående och kräkning;
Hos äldre patienter: bradykardi, hyptension och illamående; och
Hos pediatriska patienter: agitation, hosta, kräkning och illamående.

Summering av biverkningar i tabellform

Alla reaktioner och händelser från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföring som bedömts som möjligen relaterade till sevofluran visas i tabellen nedan, uppdelade i organklasser och frekvens. Följande frekvensgruppering används: mycket vanlig (≥1/10); vanlig (≥1/100, <1/10); mindre vanlig (≥1/1,000, <1/100); sällsynt (≥1/10,000, <1/1,000); mycket sällsynt (<1/10,000), inklusive enstaka rapporter. Biverkningar efter marknadsföring rapporteras på frivillig basis ur en population med okänd exponeringsfrekvens. Därför är det inte möjligt att uppskatta den sanna biverkningsincidensen, och frekvensen är då ”Ingen känd frekvens”. Sorten, allvarlighetsgraden och frekvensen av biverkningarna hos servofluran-patienter i kliniska prövningar var jämförbara med biverkningarna i patienter som fick referensläkemedel.

Biverkningsdata som härrör från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring

Summering av de vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran samt efter marknadsföringen		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion [1] Anafylalktoid reaktion Hypersensitivitet [1]
Psykiska störningar	Mycket vanlig	Agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Somnolens Yrsel
	Ingen känd frekvens	Kramper [2, 3] Dystoni
Hjärtat	Mycket vanlig	Bradykardi
	Vanlig	Takykardi
	Mindre vanlig	Fullständigt atrioventrikulärt block
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd [4]
	Ingen känd frekvens	Förlängning av QT-intervallet associerat med Torsades de pointes
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Hypotension
	Vanlig	Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanlig	Hosta
	Vanlig	Andningsbesvär Laryngospasm
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm Dyspné [1] Väsande andning [1]
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Illamående Kräkningar
	Vanlig	Ökad salivering
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit [1, 2] Leversvikt [1, 2] Levernekros [1, 2]
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Kontaktdermatit [1] Pruritus Utslag [1] Ansiktssvullnad [1] Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Frossa Feber
	Ingen känd frekvens	Obehag i bröstet [1] Malign hypertermi [1, 2]
		Avvikande blodglukos Avvikande leverfunktionsprover [5]

Summering av de vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran samt efter marknadsföringen		
Organklass	**Frekvens**	**Biverkan**
Undersökningar	Vanlig	Avvikande antal vita blodkroppar Förhöjt fluorid i blodet***
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanlig	Hypotermi

[1] Se avsnitt Biverkningar.

[2] Se avsnitt Varning och försiktighet.

[3] Se avsnitt Biverkningar – Pediatrisk population.

[4] Det finns ett fåtal rapporter efter marknadsföring på hjärtstillestånd vid sevoflurananvändning.

[5] Enstaka fall av övergående förändringar i leverfunktionsprover rapporterades med sevofluran och referensläkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar
Övergående förhöjningar i serumhalter av oorganisk fluorid kan inträffa under och efter anestesi med sevofluran. Koncentrationerna av oorganisk fluorid når i allmänhet sin topp inom två timmar efter avslutad sevoflurananestesi och återgår till preoperativa nivåer inom 48 timmar. I kliniska prövningar var förhöjda koncentrationer av fluorid inte förknippade med försämrad njurfunktion.

Det finns ett fåtal rapporter på post-operativ hepatit. Det har dessutom förekommit sällsynta rapporter på leversvikt och levernekros i samband med med användande av potenta narkosgaser, inklusive sevofluran. Den faktiska incidensen och orsakssambandet med sevofluran kan dock inte säkert befästas (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Sällsynta biverkningar på överkänslighet (inklusive kontaktdermatit, utslag, dyspné, väsande andning, obehag i bröstet, ansiktssvullnad eller anafylaktisk reaktion) har rapporterats, särskilt i samband med långvarig yrkesmässig exponering för inhalationsanestetika, inklusive sevofluran.

Potenta inhalationsanestetika kan i känsliga individer utlösa ett hypermetabolt tillstånd i skelettmuskulaturen som leder till hög syreförbrukning och det kliniska syndrom som betecknas malign hypertermi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Användning av sevofluran har associerats med krampanfall. Många av dessa har inträffat hos barn och unga vuxna med början vid två månaders ålder, där flertalet inte hade några predisponerande riskfaktorer. Klinisk nytta-risk bedömning får avgöra om sevofluran kan användas till patienter som kan riskera att få kramper.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I händelse av symtom uppebarligen orsakade av en överdosering av sevofluran överdosering bör följande åtvärder vidtas: Avbryt tillförseln av sevofluran, upprätta fria luftvägar, påbörja assisterad eller kontrollerad ventilation med syrgas och upprätthåll adekvat kardiovaskulär funktion.

Farmakodynamik

Sevofluran är en halogenerad metylisopropyleter.

Förändringar i de kliniska effekterna av sevofluran följer snabbt på förändringar i inspirerad koncentration.

Återkomst av kognitiv funktion och rörelsekoordination har utvärderats i jämförelse med referensläkemedel med hjälp av meta-analys av data från kliniska studier. Patienter som fått sevofluran nådde signifikant tidigare de kriteria som krävs för att få lämna uppvakningsavdelningen än dem som fått referensmedlet.

Kardiovaskulär effekt
Som alla inhalationsanestetika sänker sevofluran den kardiovaskulära funktionen på ett dosrelaterat sätt.

Publicerade djurstudier av ett antal anestesi/sederande läkemedel har rapporterat biverkningar på hjärnans utveckling under tidigt stadie i livet (se Prekliniska uppgifter.).

Farmakokinetik

Den låga lösligheten av sevofluran i blod medför att alveolarkoncentrationen snabbt ökar vid induktion och snabbt minskar vid utsättandet av inhalationsanestesimedlet. Detta har visats i en klinisk studie där inspirerad och end-tidal koncentration av halogenerade anestetika (F_I och F_A) mättes. F_A/F_I (wash-in) värdet vid 30 minuter var för sevofluran 0,85. F_A/F_I (wash-out) värdet efter 5 minuter var 0,15 för sevofluran.

Hos människa metaboliseras <5 % av absorberat sevofluran i levern till hexafluorisopropanol (HFIP) med frisättande av oorganiskt fluor och koldioxid (eller ett enkolfragment). HFIP konjugeras därefter snabbt med glukuronsyra och utsöndras i urinen.

Den snabba och omfattande lungeliminationen av sevofluran minimerar den mängd som finns tillgänglig för metabolisering. Metabolismen av sevofluran induceras ej av barbiturater.

Prekliniska uppgifter

Resultaten från hundstudier pekar på att sevofluran inte förorsakar coronary steal syndrom eller förvärrar tidigare myokardiell ischemi.
Djurstudier har visat att lever- och njurcirkulationen bibehålls väl med sevofluran.

Sevofluran sänker den cerebrala metaboliseringsgraden för syrgas ($CMRO_2$) på analogt sätt med vad som ses med isofluran. Cirka 50 % reduktion av $CMRO_2$ har observerats vid koncentrationer som närmar sig 2,0 MAC. Djurstudier har visat att sevofluran ej har signifikant effekt på den cerebrala genomblödningen.

I en studie på kanin har visats att, sevofluran signifikant undertrycker den elektroencefalografiska (EEG) aktiviteten på jämförbart sätt som ekvipotenta doser av isofluran gör.

I en studie på katt påverkade sevofluran EEG-aktiviteten på ett sätt som tyder på konvulsiv potential. Med 5 % utlöstes kramptillstånd hos vissa djur. Även hos råtta har liknande effekt på EEG-mönstret visats.

I en studie på hund visades inga tecken på att sevofluran associeras med epileptiform aktivitet under normokapni eller hypokapni. I motsats till enfluran har försök att framkalla anfallsliknande EEG-aktivitet under hypokapni med rytmiskt audiostimuli varit negativt.

Publicerade djurstudier (inklusive primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi tyder på att användning av anestesiläkemedel under perioden då hjärnan har snabb tillväxt eller under synaptogenes, kan resultera i cellförlust under hjärnans tillväxtperiod och som kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är ännu inte klarlagd.

Innehåll

Sevorane 100 %

Minst 300 ppm vatten finns i formuleringen av Sevorane för att skydda Sevorane från kemisk reaktion med Lewissyra. Inga andra hjälpämnen eller kemiska stabiliserare används.

Blandbarhet

Sevofluran är stabilt under lagring vid normal inomhusbelysning. Ingen nedbrytning av betydelse uppstår när sevofluran utsätts för en stark syra eller värme. Sevofluran är inte korrosivt i kontakt med rostfritt stål, brons, aluminium, nickelbeklädd brons, krombeklätt brons eller koppar, beryllium eller legering.

Kemisk nedbrytning kan uppstå när ett inhalationsmedel exponeras för ett CO_2 absorptionsmedel i en anestesicirkel. När färsk absorberingsmassa används i anestesicirkeln är nedbrytningen av sevofluran minimal och nedbrytningsprodukterna går ej att detektera och är ej heller toxiska. Nedbrytningen av sevofluran och formeringen av nedbrytningsprodukter ökar när 1) absorberingsmassans temperatur ökar, 2) vid användning av uttorkad absorptionsmassa (exempelvis kaliumhydroxid-innehållande absorptionsmassa eller 3) vid en hög sevoflurankoncentration och ett lågt färskgasflöde. Sevofluran kan genomgå alkalisk nedbrytning via två nedbrytningsvägar; den ena vägen innebär en förlust av väteflourid och därigenom formering av pentofluoro-isopropanyl-fluorometyl-eter (PIFE eller mer känd såsom Compound A), den andra nedbrytningsvägen är endast aktuell i samband med uttorkad absorptionsmassa och leder till en dissociation av sevofluran till hexafluoro-isopropanol (HFIP) och formaldehyd. HFIP är inaktivt, ej genotoxiskt och substansen genomgår snabb glukuronering, utsöndras därefter och har en toxicitet som är jämförbar med sevofluran. Formaldehyd finns också närvarande vid normala metabola processer. Vid exponering en för kraftigt uttorkad absorptionsmassa kan formaldehyd även brytas ned till metanol och formate. Formate kan bidra till bildandet av kolmonoxid vid höga temperaturer. Metanol kan reagera med Compund A och bilda Compound B. Compund B kan därefter förlora fler hydroxyfluoridjoner och därigenom bilda compound C, D och E. Med kraftigt uttorkad absorptionsmassa innehållande kaliumhydroxid kan det bildas formaldehyd, metanol, kolmonoxid, Compound A och möjligen också dess nedbrytningsprodukter Compound B, C och D.

Miljöpåverkan

Sevofluran

Miljörisk: Användning av sevofluran har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Sevofluran är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Sevofluran har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC) (Ref. 1)

PEC is calculated according to the following formula:
PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)$
PEC (µg/L) = $(5879,48*10^9*(100-0))/(365*10*10^6*200*10*100)$

PEC = 0,81 µg/L

Where:

A (kg/yr)	5879,48 kg	Total sevoflurane sold (kg) in Sweden in 2021 from IQVIA (Ref. 2)
R	0 %	Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available. (Ref.1)
P	$10*10^6$	Number of inhabitants in Sweden (Ref. 1)
V (L/day)	200	Volume of wastewater per capita and day (200 L/day is the default value) (Ref. 1,3)
D	10	Factor for dilution of wastewater by surface water flow (10 is the default value) (Ref. 1,3).

(Note: the factor 10^9 converts the quantity used from kg to µg).

Ecotoxicological studies with Sevoflurane

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*)
The purpose of this study was to evaluate the toxic effect of sevoflurane on the freshwater green algae, *Pseudokirchneriella subcapitata*, in accordance with the OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Guideline 201: Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test and ASTM Standard Guide 1218-90E: Standard Guide for Conducting Static 96-Hour Toxicity Tests with Microalgae. The exposure period was 72 hours. The study yielded the following results. (Ref. 5)

EC50 (72h) for cell density > 100 mg/L

EC50 (72h) for biomass > 100 mg/L
EC50 (72h) for growth rate > 100 mg/L

NOAEC (72h) for cell density = 25mg/L
NOAEC (72h) for biomass = 50 mg/L
NOAEC (72h) for growth rate = 25 mg/L

Crustacean (*Daphnia magna*): Acute toxicity

The toxicity of sevoflurane (Ultane®) on *Daphnia magna* was evaluated using the OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Guideline 202: *Daphnia* sp., Acute Immobilization Test and OPPTS Number 850.1010: Aquatic Invertebrate Acute Toxicity Test, Freshwater Daphnids. The exposure period was 48 hours. The results were as follows. (Ref. 5)

EC_{50} (48h) for mortality/immobility = 48 mg/L

NOEC for clinical signs of toxicity = 13 mg/L

Fish (*Pimephales promelas*): Acute toxicity

The toxicity of sevoflurane (Ultane®) on the fathead minnow (*Pimephales promelas*) was studied in accordance with OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Guideline 203: Fish, Acute Toxicity Test and OPPTS Number 850.1075: Fish Acute Toxicity Test, Freshwater and Marine. The study used a 96-hour exposure period. The results were as follows. (Ref. 6)

LC50 (96h) for mortality = 43 mg/L
NOEC (96h) for clinical signs of toxicity = 13 mg/L

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC (µg/L) = lowest EC_{50}/AF

AF = Assessment Factor= 1000 (Ref. 7)

Organism	$E(L)C_{50}$
Microorganisms (spps)	>1000 mg/L
Freshwater Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*)	EC_{50} Cell Density >100 mg/L EC_{50} Biomass >100 mg/L EC_{50} Growth Rate >100 mg/L
Daphnia magna	EC_{50} Mortality/Immobility = 48 mg/L
Fathead Minnow *(Lepomis macrochirus*)	LC_{50} Mortality = 43 mg/L

The LC_{50} for the fathead minnow (*Pimephales promelas*) has been used for this the PNEC calculation since it is the most sensitive of the three tested species (algae, crustacean, fish).

EC_{50} = 43 mg/L = 43000 µg/L
PNEC (µg/L) = 43000 / 1000
PNEC = 43 µg/L

Environmental Risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC = 0,81 µg/L
PNEC = 43 µg/L

PEC/PNEC = 0,81/43

PEC/PNEC = 0,02
PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of sevoflurane has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Ready degradability
The biodegradability of sevoflurane was evaluated using OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Guideline 301D: Ready Biodegradability, Closed Bottle Test and Council of the European Communities, Directive 67/548/EEC. Annex V. Guideline Determine of “Ready” Biodegradability C.4-E, Closed Bottle Method. Data to evaluate ready biodegradability was collected over a period of 28 days. It was determined that sevoflurane was not considered readily biodegradable under the conditions of this study. The summary result of the study is below. (Ref. 8)

4.4% degradation in 28 days

Based on the results of the above study, sevoflurane is potentially persistent.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient: (Ref. 9)
Log Kow = 1,75 (KOWWIN v1.67 estimate)
Log D (pH 7,4) = 2,22 (estimated)

Bioaccumulation Estimates from Log Kow (BCFWIN v2.17): (Ref. 9)
BCF = 4.424 (based on Log Kow 1,75, estimated)

Since the Log Kow and Log D values are <4 and the BCF value is <500, it can be concluded that the phrase “sevoflurane has low potential for bioaccumulation” is justified.

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. 2012 V 2.0. 2021.
2. IQVIA. 2018. IQVIA / LIF - kg consumption/2021.
3. ECHA. 2016. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0. February 2016.
4. Claude MB & Krueger HO, 2008a. Sevoflurane: A 72-hour toxicity screening test with the freshwater alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*). Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, project number 161A-108.
5. Claude MB & Krueger HO, 2008b. Ultane Sevoflurance: A 48-hour static acute toxicity screening test with the Cladoceran (*Daphnia magna*). Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, project number 161A-109.

6. Claude MB & Krueger HO, 2008c. Ultane Sevoflurance: A 96-hour static acute toxicity screening test with the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, project number 161A-110.
7. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. May 2008.
8. Matthews ME & Schaefer EC, 2008. Sevoflurane: Closed Bottle Test, Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, project number 161E-104.
9. ChemSpider. 2020. Sevoflurane.
Available URL: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5017.html. Accessed 25 January 2023.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Sevorane skall administreras via en förgasare som kalibrerats speciellt för sevofluran och med användning av ett påfyllningssystem med nyckel som utformats för Sevorane specialförgasare eller andra lämpliga fyllningssystem för Sevorane specialförgasare.
3 års hållbarhet. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Sevorane innehåller minst 300 ppm vatten i formuleringen för att skydda mot uppkomsten av Lewissyra. Inga andra hjälpämnen eller kemiska stabiliserare används.

Förpackningsinformation

Inhalationsånga, vätska (klar, färglös)
250 milliliter flaska (fri prissättning), EF
6 x 250 milliliter flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*