

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sevofluran Baxter 100% inhalationsånga, vätska

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sevofluran 100 %.

Hjälpämnen med känd effekt:

Inga

Läkemedlet består enbart av aktiv substans, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Inhalationsånga, vätska.

Klar, färglös vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av generell anestesi hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Premedicinering bör väljas utifrån patientens individuella behov och narkosläkarens bedömning.

Kirurgisk anestesi

Koncentrationen av sevofluran från förgasaren ska vara känd under narkosen. Detta kan åstadkommas genom att använda en förgasare speciellt kalibrerad för Sevofluran.

Induktion av anestesi

Dosen ska anpassas till individen 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 med sevofluran.

Induktion med sevofluran kan uppnås genom inhalation av 0,5–1,0 % sevofluran i syrgas (O₂) med eller utan lustgas (N₂O), med ökning om 0,5–1,0 % sevofluran till maximalt 8 % hos vuxna och barn tills önskat anestesidjup uppnås. Hos vuxna uppnås i allmänhet kirurgisk anestesi på mindre än 2 minuter vid inhalation av sevofluran i en koncentration av upp till 5 %. Hos barn uppnås i allmänhet kirurgisk anestesi på mindre än 2 minuter vid inhalation av sevofluran i en koncentration av upp till 7 %.

Underhåll av anestesi

Kirurgisk anestesi kan upprätthållas genom inhalation av 0,5–3 % sevofluran i O₂ med eller utan samtidigt intag av N₂O.

Tabell 1		
MAC-värden hos vuxna och pediatrika patienter med avseende på ålder		
Patientens ålder (år)	Sevofluran i syrgas	Sevofluran i 65 % N ₂ O/35 % O ₂

Tabell 1		
MAC-värden hos vuxna och pediatrika patienter med avseende på ålder		
0 - 1 månad *	3,3 %	
1 - <6 månader	3,0 %	
6 månader - <3 år	2,8 %	2,0 %**
3 - 12	2,5 %	
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %
*Nyfödda barn efter fullgången graviditet. MAC hos prematurer har ännu inte fastställts.		
**Hos pediatrika patienter 1-<3 år gamla användes 60 % N ₂ O/40 % O ₂ .		

Uppvaknande

Uppvakningstiden är generellt kort efter anestesi med sevofluran, därför kan patienten behöva postoperativ smärtlindring i ett tidigt stadium.

Äldre

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

Pediatrik population

Se tabell 1 för MAC-värden hos pediatrika patienter med avseende på ålder vid användning i syrgas, med eller utan samtidig tillförsel av lustgas.

4.3 Kontraindikationer

Sevofluran ska inte ges till patienter med känd eller misstänkt överkänslighet mot sevofluran eller andra halogenerade anestetika (t ex tidigare leverfunktionsstörning, feber eller leukocytos av okänd orsak efter anestesi med något av dessa läkemedel).

Sevofluran ska inte ges till patienter med tidigare bekräftad hepatit orsakad av halogenerade anestetika eller med tidigare episod av måttlig till svårt nedsatt leverfunktion med ikterus, feber och eosinofili av oklar genes efter anestesi med sevofluran.

Sevofluran ska inte ges till patienter med känd eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi

Sevofluran är kontraindicerat för patienter till vilka allmän anestesi är kontraindicerat.

4.4 Varningar och försiktighet

Sevofluran ska endast administreras av personal som fått utbildning i administrering av generell anestesi. Utrustning för att hålla patientens luftvägar fria, artificiell ventilation, syrgastillförsel och återupplivning vid cirkulationsstillestånd måste finnas omedelbart tillgängliga. Alla patienter som får anestesi med sevofluran ska övervakas kontinuerligt, inkluderande EKG, blodtryck, syrgasmättnad och endtidal koldioxid (CO₂).

Koncentrationen av sevofluran från förgasaren måste vara känd med exakthet. Eftersom flyktiga anestetika har skilda fysikaliska egenskaper, ska endast förgasare särskilt kalibrerade för sevofluran användas.

Administrering av allmän anestesi måste anpassas efter patientens individuella respons. Hypotoni och andningsdepression ökar när anestesi blir djupare.

Ökning av sevoflurankoncentrationen vid underhållsanestesi leder till dosberoende sänkning av blodtrycket. En kraftig sänkning av blodtrycket kan relateras till anestesidjupet, vilket kan korrigeras genom att den inhalede sevoflurankoncentrationen minskas. Eftersom sevofluran är olösligt i blod kan hastigare hemodynamiska förändringar förekomma jämfört med andra flyktiga anestetika. Återhämtningen efter generell anestesi ska noga fastställas innan patienten får lämna uppvakningsavdelningen.

Uppvaknandet sker normalt snabbt efter administrering av sevofluran, och därför kan patienterna behöva tidig postoperativ smärtlindring.

Trots att medvetandet generellt återkommer inom minuter efter administrering av sevofluran, har inte effekten på den intellektuella funktionen studerats vid två till tre dagar efter anestesi. Som för andra anestetika, kan små förändringar i humöret kvarstå flera dagar efter administrering (se avsnitt 4.7)

Patienter med hjärtsjukdom

Hos patienter med kranskärlssjukdom är det som vid all anestesi viktigt att upprätthålla hemodynamisk stabilitet för att förhindra myokardiell ischemi.

Patienter som genomgår obstetriska ingrepp

Försiktighet ska iakttas vid obstetrisk anestesi på grund av sevoflurans relaxerande effekt på uterus och ökad frekvens av uterina blödningar (se avsnitt 4.6).

Patienter som genomgår neurokirurgiska ingrepp

Till patienter som löper risk för förhöjt intrakraniellt tryck (ICP) ska sevofluran administreras med försiktighet och tillsammans med åtgärder för att reducera ICP, såsom hyperventilering.

Krampanfall

Sällsynta fall av krampanfall har rapporterats i samband med användning av sevofluran.

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall hos barn samt unga och äldre vuxna, med och utan predisponerande riskfaktorer. En klinisk bedömning är nödvändig före användning av sevofluran hos patienter med risk för krampanfall. Hos barn ska anestesi djupet begränsas. EEG kan möjliggöra en optimering av dosen sevofluran och bidra till att undvika utveckling av krampanfallsaktivitet hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4 Pediatrisk population).

Patienter med njurskada

Trots att data från kontrollerade kliniska studier vid låga flödes hastigheter är begränsad, tyder fynd från patient- och djurstudier på en potentiell risk för njurskada, förmodligen orsakad av förening A. Djur- och humanstudier visar att administrering av sevofluran under mer än 2 MAC-timmar och vid flödes hastigheter av färskgas < 2 l/min, kan vara förknippade med proteinuri och glukosuri. Se även avsnitt 5.1.

Exponeringsnivåerna för förening A, vid vilka klinisk nefrotoxicitet kan förväntas, har inte fastställts. Alla bidragande faktorer till

exponering för förening A hos människa ska beaktas, särskilt exponeringens varaktighet, flödes hastigheter av färskgas och koncentrationen av sevofluran.

Den inandade koncentrationen av sevofluran och flödes hastigheten av färskgas ska justeras för att minimera exponeringen för förening A. Exponering för sevofluran ska inte överskrida 2 MAC-timmar vid flödes hastigheter på 1 till <2 l/min. Flödes hastigheter av färskgas < 1 l/min rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Sevofluran ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (GFR \leq 60 ml/min). Njurfunktionen ska övervakas postoperativt.

Patienter med leversjukdom

I mycket sällsynta fall har mild, måttlig eller uttalad postoperativ leverdysfunktion eller hepatit (med eller utan ikterus) rapporterats från erfarenhet efter introduktion på marknaden. En klinisk bedömning bör göras vid administrering av sevofluran till patienter med bakomliggande leverproblem eller patienter som får behandling med läkemedel som kan orsaka leverdysfunktion. 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 avsnitt 4.8).

Patienter med mitokondriella sjukdomar

Försiktighet ska iakttas vid allmän anestesi, inklusive administrering av sevofluran, hos patienter med mitokondriella sjukdomar.

Patientsituationer som kräver beaktning

Särskild försiktighet måste iakttas vid val av dos till patienter som är hypovolemiska, hypotensiva, försvagade eller som på annat sätt har nedsatt hemodynamik, t ex orsakad av samtidig medicinering.

Patienter som vid upprepade tillfällen och inom ett relativt kort tidsintervall, exponeras för halogenerade kolväten, inklusive sevofluran, kan ha en ökad risk för leverskada.

Isolerade rapporter av QT-förlängning, som i mycket sällsynta fall associerats med torsade de pointes (i enstaka fall fatal sådan), har mottagits. Försiktighet ska iakttas vid administrering av sevofluran till känsliga patienter.

Malign hypertermi:

Hos känsliga patienter kan potenta inhalationsanestetika utlösa ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen vilket leder till högt syrgasbehov och det kliniska tillståndet malign hypertermi. I sällsynta fall har malign hypertermi rapporterats vid användning av sevofluran (se även avsnitt 4.8). Det kliniska syndromet kännetecknas av hyperkapni, och kan innefatta muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och/eller instabilt blodtryck. Vissa av dessa ospecifika tecken kan även uppträda under lätt anestesi, akut hypoxi, hyperkapni och hypovolemi. Malign hypertermi med fatal utgång har rapporterats med sevofluran. Behandlingen inkluderar utsättande av utlösande ämnen (t.ex. sevofluran), administrering av dantrolennatrium intravenöst och understödjande behandling. Njursvikt kan uppträda senare, och urinflödet bör övervakas och om möjligt upprätthållas.

Användning av inhalationsanestetika har förknippats med sällsynta fall av förhöjda kaliumnivåer i serum, vilket resulterat i kardiella arytmier och dödsfall hos pediatrika patienter under den postoperativa fasen.

Patienter med latent, såväl som pågående neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, verkar vara mest känsliga. Samtidig användning av succinylkolin har förknippats med de flesta, men inte alla av dessa fall. Dessa patienter har även haft en signifikant förhöjd nivå av kreatininkinas i serum och i vissa fall urinförändringar förenligt med myoglobinuri. Trots likheten med malign hypertermi visade inga av dessa patienter tecken eller symtom på muskelstelhet eller hypermetabolt tillstånd. Tidig och aggressiv behandlingsåtgärd mot hyperkalemi och resistent arytmier rekommenderas, liksom påföljande utvärdering för latent neuromuskulär sjukdom.

Byte av uttorkad CO₂-absorbent:

Den exotermiska reaktionen mellan sevofluran och CO₂-absorber lime förstärks när CO₂-absorber lime blir uttorkad, t ex efter en längre period torrt gasflöde genom flaskan med CO₂-absorber lime. I sällsynta fall har extrem hetta, rök och/eller spontan eld från anestesiförgasaren vid användning av sevofluran tillsammans med uttorkad absorber lime (särskilt de som innehåller kaliumhydroxid) rapporterats. En oväntad fördröjning av ökningen av inandad sevoflurankoncentration eller en oväntad minskning av inandad sevoflurankoncentration jämfört med inställningen på förgasaren kan vara ett tecken på överhettning av flaskan med CO₂-absorber lime.

En exoterm reaktion som ökar nedbrytningen av sevofluran och bildandet av nedbrytningsprodukter kan uppstå när det CO₂-absorberande medlet torkar. Detta kan förkomma efter en förlängd period av torrt gasflöde genom behållaren med CO₂-absorberande medel. Nedbrytningsprodukter av sevofluran (metanol, formaldehyd, kolmonoxid och förening A, B, C och D) har observerats i anestesystemet på en maskin vid experimentell användning, då uttorkad CO₂-absorbent och en maximal koncentration sevofluran (8 %) användes under en förlängd tidsperiod (≥ 2 timmar). Formaldehydkoncentrationerna som observerades i anestesystemet (vid användning av en absorbent innehållande natriumhydroxid) motsvarade en nivå som visats orsaka mild luftvägsirritation. Den kliniska betydelsen av nedbrytningsprodukterna som observerades i denna extrema experimentella modell är inte känd. Om den behandlande läkaren misstänker att CO₂-absorber lime är uttorkad, måste den ersättas innan sevofluran administreras. Färgindikatorn på de flesta CO₂-absorber lime behöver inte nödvändigtvis förändras vid uttorkning. Avsaknad av tydlig färgförändring ska därför inte tolkas som ett säkert tecken på tillräcklig hydrering. CO₂-absorbenten måste bytas ut regelbundet, oavsett färgindikatorn (se avsnitt 6.6).

Pediatriisk population

Användning av sevofluran har förknippats med krampanfall. Många har drabbat barn och unga vuxna från 2 månaders ålder, de flesta utan predisponerande riskfaktorer. En klinisk bedömning ska göras när sevofluran används till patienter med en risk för krampanfall (se avsnitt 4.4 – Krampanfall).

Ett snabbt uppvaknande kan framkalla ett kortvarigt tillstånd av agitation och försvåra samarbete hos barn (ungefär 25 % av barn under narkos).

Isolerade fall av ventrikulär arytmi har rapporterats hos pediatrika patienter med Pompes sjukdom.

Dystoni, som försvinner utan behandling, har setts hos barn som fått sevofluran för induktion av anestesi. Sambandet med sevofluran är osäkert.

Downs syndrom

En signifikant högre prevalens samt grad av bradykardi har rapporterats hos pediatrika patienter med Downs syndrom, under eller efter induktion med sevofluran.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sevofluran har visats säkert och effektivt vid samtidig administrering av många olika slags läkemedel vanligt förekommande under kirurgi, såsom preparat för det centrala nervsystemet, autonoma läkemedel, skelettmuskelavslappnande läkemedel, antiinfektiva läkemedel, inklusive aminoglykosider, hormoner och syntetiska ersättningsprodukter, blodderivat och kardiovaskulära läkemedel, inklusive adrenalin.

Lustgas

I likhet med andra halogenerade flyktiga anestetikum, minskar MAC för sevofluran vid samtidig administrering av lustgas.

MAC-ekvivalenten reduceras ungefär 50 % hos vuxna och 25 % hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 - Underhåll av anestesi)

Neuromuskulärt blockerande läkemedel

I likhet med andra halogenerade anestetikum, påverkar sevofluran både intensiteten och varaktigheten av den neuromuskulära blockaden från icke-depolariserande muskelavslappnande läkemedel. Vid användning som supplement vid anestesi med alfentanil-N₂O, förstärker sevofluran den neuromuskulära blockaden inducerad av pankuron, vekuron, atrakurium. Dosjusteringen av dessa muskelavslappnande läkemedel vid samtidig administrering av sevofluran liknar den som krävs för isofluran. Effekten av sevofluran på varaktigheten av den depolariserande neuromuskulärt blockerande effekten av succinylkolin har inte studerats.

Dosminskning av neuromuskulärt blockerande läkemedel under anestesiinduktionen kan orsaka en försening av insättandet av lämpliga betingelser för endotrakeal intubering eller otillräcklig muskelavslappning eftersom potentieringen av neuromuskulärt blockerande läkemedel uppkommer några minuter efter att administreringen av sevofluran påbörjats.

Bland icke-depolariserande läkemedel har interaktioner med vekuron, pankuron och atrakurium studerats. I avsaknad av specifika riktlinjer: (1) minska inte dosen av icke-depolariserande muskelavslappnande läkemedel vid endotrakeal intubering, (2) vid anestesiunderhåll blir dosen av icke-depolariserande muskelavslappnande läkemedel troligen lägre jämfört med den under N₂O/opioidanestesi. Administrering av ytterligare doser av muskelrelaxantia bör bedömas med utifrån respons vid nervstimulering.

Benzodiazepiner och opioider

Benzodiazepiner och opiater förväntas minska MAC för sevofluran på samma sätt som andra inhalede anestesimedel.

Administrering av sevofluran är kompatibelt med benzodiazepiner och opioider som ofta används vid kirurgi.

Opioider såsom fentanyl, alfentanil och sufentanil kan, om de kombineras med sevofluran, ge en synergistisk sänkning av hjärtfrekvens, blodtryck och andningsfrekvens.

Betablockerare

Sevofluran kan öka negativa jonotropa, kronotropa och dromotropa effekter av betablockare genom blockad av kardiovaskulära kompensationsmekanismer.

Epinefrin/adrenalin

I likhet med isofluran har sevofluran en sensibiliserande effekt på myokardiet avseende den arytmogena effekten av exogent administrerat adrenalin. Tröskelvärdet för adrenalinutlösta multipla ventrikulära arytmier har fastställts till 5 mikrogram per kg kroppsvikt

CYP2E1-inducerare

Läkemedel och substanser som ökar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP2E1, såsom isoniazid och alkohol, kan öka metabolismen av sevofluran och leda till markanta ökningar av plasmakoncentrationerna av fluorid. Samtidig användning av sevofluran och isoniazid kan förstärka den levertoxiska effekten av isoniazid.

Indirekt verkande sympatomimetika

Det finns risk för akuta hypertensiva episoder vid samtidig användning av sevofluran och indirekt verkande sympatomimetika (amfetamin, efedrin).

Verapamil

Försämrad atrioventrikulär överledning har observerats vid samtidig administrering av verapamil och sevofluran.

Johannesört

Allvarlig hypotoni och försenat uppvaknande ur narkos med halogenerade inhalationsanestetika har rapporterats hos patienter på långtidsbehandling med johannesört.

Barbiturater

Administrering av sevofluran är kompatibelt med barbiturater profolol och andra vanligen använda intravenösa anestesimedel. Lägre dos av sevofluran kan fordras efter användning av intravenösa anestesimedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data på användningen av sevofluran hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3), därför ska sevofluran endast användas under graviditet och av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om absolut nödvändigt.

Förlossningsarbete och förlossning

I en klinisk prövning kunde säkerheten med sevofluran för mödrar och spädbarn visas vid användning under anestesi vid kejsarsnitt. Säkerheten med sevofluran vid förlossningsarbete och vaginal förlossning har inte visats.

Försiktighet bör iakttas vid obstetrisk anestesi på grund av den relaxerande effekten av sevofluran på uterus och ökning av uterusblödning.

Amning

Det är inte känt om sevofluran utsöndras i bröstmjolk. Försiktighet bör därför iakttas när sevofluran ges till en ammande kvinna.

Fertilitet

Djurstudier har visat negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om effekter på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska informeras om att förmågan att utföra aktiviteter som kräver mental skärpa, såsom framförande av motorfordon eller användande av riskfyllda maskiner, kan försämrats en tid efter allmän anestesi (se avsnitt 4.4)

Patienter bör inte köra bil efter anestesi med sevofluran under en tidsperiod som fastställts av narkosläkaren.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I likhet med andra alla potenta inhalationsanestetika kan sevofluran leda till dosberoende kardiorespiratorisk depression. De flesta biverkningarna är lätta till måttliga och övergående.

Illamående och kräkningar, vanliga symtom efter operation och

generell anestesi, har rapporterats under den postoperativa perioden. Dessa symtom kan bero på anestesimedlet, andra medel som administrerats pre- eller postoperativt, eller på patientens reaktion på det kirurgiska ingreppet.

De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterades var enligt följande:

Hos vuxna patienter: hypotoni, illamående och kräkning.

Hos äldre patienter: bradykardi, hypotoni, och illamående.

Hos pediatrika patienter: agitation, hosta, kräkning och illamående.

Sammanställning av biverkningar i tabellform

Alla reaktioner från kliniska prövningar och erfarenhet efter introduktion på marknaden som åtminstone kan ha en möjlig koppling till sevofluran redovisas i tabellen nedan enligt MedDRA organklassificeringssystemet, föredragen term och frekvens.

Följande frekvensgruppering används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

inklusive isolerade fall. Efter marknadsföring rapporteras

biverkningar frivilligt från en population med okänd

exponeringsfrekvens. Därför är det inte möjligt att uppskatta den sanna incidensen av biverkningarna och frekvensen benämns

därför som "ingen känd frekvens (kan inte beräknas från

tillgängliga data)". Typen, allvarlighetsgraden och frekvensen på biverkningarna hos patienter som fått sevofluran i kliniska

prövningar var jämförbara med biverkningarna hos patienter som fick referensläkemedlet.

Biverkningar som härrör från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföring.

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ¹ Anafylaktoid reaktion Hyperkänslighet ¹
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Agitation
	Ingen känd frekvens	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnighet Yrsel Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Krampanfall ^{2, 3} Dystoni Ökat intrakraniellt tryck
Hjärtat	Mycket vanliga	Bradykardi
	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Fullständig atrioventrikulär block Kardiella arytmier (inklusive ventrikulära arytmier), förmaksflimmer, extrasystole (ventrikulär,

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring		
		supraventrikulär, bigenimi)
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd ⁴ Ventrikulär fibrillation Torsades de pointes Ventrikulär takykardi, QT-förlängning vid elektrokardiogram
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Respiratoriska störningar Respiratorisk depression Laryngospasm Luftvägsobstruktion
	Mindre vanliga	Andningsstillestånd Astma Hypoxi
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm Dyspné ¹ Väsande andning ¹ Benägenhet att hålla andan
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Kräkning

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring		
	Vanliga	Hypersekretion av saliv
	Ingen känd frekvens	Pankreatit
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelrigiditet
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit ^{1, 2} Leversvikt ^{1, 2} Levernekros ^{1, 2} Gulsot
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Tubulointerstitiell nefrit
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Kontaktdermatit ¹ Klåda Utslag ¹ Svullnad i ansiktet ¹ Nässelutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Frossa Pyrexia
	Ingen känd frekvens	Obehag i bröstet ¹ Malign hypertermi ^{1, 2} Ödem
Undersökningar	Vanliga	Avvikande blodglukos

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring

		Avvikande leverfunktionstest ⁵ Avvikande antal vita blodkroppar Förhöjd blodfluorid ¹
	Mindre vanliga	Förhöjd serumkreatinin
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Hypotermi

¹ Se avsnitt 4.8 – Beskrivning av utvalda biverkningar

² Se avsnitt 4.4.

³ Se avsnitt 4.8 – Pediatrik population

⁴ Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om hjärtstillestånd i samband med användning av sevofluran efter marknadsföring

⁵ Ett fåtal fall av övergående förändringar i leverfunktionstest har rapporterats med sevofluran och referensläkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Övergående förhöjningar av nivån oorganisk fluorid i serum kan förekomma under och efter anestesi med sevofluran.

Koncentrationen av oorganisk fluorid når vanligtvis sin topp inom två timmar efter avslutad anestesi med sevofluran och återgår till preoperativa nivåer inom 48 timmar. I kliniska prövningar var de

förhöjda fluoridkoncentrationerna inte förknippade med nedsatt njurfunktion.

Det finns sällsynta rapporter om postoperativ hepatit. Efter marknadsföring har det även rapporterats sällsynta fall av leversvikt och -nekros förknippade med användning av potenta flyktiga anestetika inklusive sevofluran. Den faktiska incidensen och sambandet med sevofluran kan emellertid inte fastställas med säkerhet (se avsnitt 4.4).

I sällsynta fall har allergiska hyperkänslighetsreaktioner inklusive kontaktdermatit, utslag, dyspné, väsande andning, obehag i bröstet, svullnad i ansiktet, svullnad av ögonlock, erytem, urtikaria, klåda, bronkospasm, anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner rapporterats särskilt i samband med lång tid av yrkesexponering för inhalerbara anestetika inklusive sevofluran.

Hos känsliga individer kan potenta inhalationsanestetika trigga ett hypermetabolt tillstånd i skelettmuskulaturen vilket kan leda till ett högt syrgasbehov samt det kliniska syndromet malign hypertermi (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Användningen av sevofluran har förknippats med krampanfall. Flera av dessa har förekommit hos barn och unga vuxna från 2 månaders ålder, de flesta utan predisponerande riskfaktorer. I flera fall rapporterades avsaknad av annan samtidig medicinering, och minst ett fall är bekräftat av EEG. De flesta fallen var enstaka anfall som upphörde spontant eller efter behandling, men även multipla krampanfall har rapporterats. Anfallen har uppträtt under eller i nära anslutning till induktion med sevofluran, under

uppvaknandet samt under den post-operativa återhämtningen upp till ett dygn efter anestesi. En klinisk bedömning ska göras när sevofluran används hos patienter med risk för krampanfall (se avsnitt 4.4).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering omfattar andningsdepression och cirkulationsinsufficiens.

Vid överdos ska följande åtgärder vidtas:

Administreringen av sevofluran ska avbrytas och stabiliserande åtgärder insättas: bibehåll fria luftvägar, påbörja artificiell eller kontrollerad ventilation med ren syrgas tillsammans med åtgärder för stabilisering av kardiovaskulär funktion.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika; halogenerade kolväten och etrar.

ATC-kod: N01AB08

Sevofluran är en halogenerad metylisopropyleter som ger en snabb induktions- och uppvakningsfas. MAC (minsta alveolära koncentration) är åldersspecifik (se avsnitt 4.2).

Sevofluran ger förlust av medvetande, reversibelt upphävande av smärta och motorisk aktivitet, minskade autonoma reflexer, andnings- och kardiovaskulär depression. Dessa effekter är dosberoende.

Sevofluran har en låg blod/gasfördelningskoefficient (0,65) vilket ger en snabb återhämtning efter anestesi.

Kardiovaskulära effekter: Sevofluran kan ge en koncentrationsrelaterad minskning av blodtrycket. Sevofluran ger en sensibilisering av hjärtmuskulaturen för arytmogena effekter av exogent administrerad epinefrin. Denna sensibilisering liknar den som framkallas av isofluran.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sevofluran har låg löslighet i blod och vävnad, vilket medför att alveolarkoncentrationen snabbt ökar vid induktion och snabbt minskar vid utsättande av anestesimedlet.

Hos människor metaboliseras < 5 % av absorberat sevofluran i levern till hexafluorisopropanol (HFIP) med frisättning av oorganisk fluorid och koldioxid (eller ett enkolfragment). När HFIP bildats konjugeras det snabbt med glukuronsyra och elimineras via urinen. Den snabba och omfattande pulmonella eliminationen av sevofluran minimerar den mängd som finns tillgänglig för metabolism. Metabolismen av sevofluran induceras inte av barbiturater.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet efter enstaka doser och upprepad dosering med sevofluran visade ingen specifik

organtoxicitet. Fertilitetsstudier på råttor indikerade en minskning av implantations- och dräktighetsfrekvensen efter upprepad exponering för anestetiska doser. Ingen teratogen effekt har visats i studier på råttor och kaniner. Vid sub-anestetiska koncentrationer under den perinatale fasen hos råttor påvisades en förlängning av dräktigheten.

En studie på hanråttor har visat minskad spermierörlighet och koncentration samt ökad testikeldegenerering efter kronisk exponering av sevofluran (1 MAC sevofluran inhalation i 7 eller 14 dagar) jämfört med kontroller.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi, visar att användningen av anestesiläkemedel under hjärnans snabba tillväxtperiod eller synaptogenes resulterar i cellförlust i hjärnan som utvecklas. Det kan associeras till långvariga kognitiva nedsättningar. Den kliniska signifikansen av dessa icke-kliniska fynd är okänd.

Omfattande *in vitro*- och *in vivo*-studier avseende mutagenicitet med sevofluran visade negativa resultat.

Karcinogenicitetsstudier har ej genomförts.

Effekter på cirkulation och syrgasförbrukning: Resultaten från hundstudier indikerar att sevofluran inte orsakar "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 ett sätt som är analogt med det som kan observeras med isofluran. Cirka 50 % reduktion av $CMRO_2$ har observerats vid koncentrationer som närmar sig 2,0 MAC. Djurstudier har visat att sevofluran inte har någon signifikant effekt på den cerebrala genomblödningen.

Effekter på centrala nervsystemet: Hos djur ger sevofluran en signifikant dämpad elektroencefalografisk (EEG) aktivitet som är jämförbar med effekten av ekvipotenta doser av isofluran. Det finns inga belägg för att sevofluran är associerat med epileptiform aktivitet under normokapni eller hypokapni. Till skillnad från enfluran har försök att framkalla anfallsliknande EEG-aktivitet under hypokapni med rytmiskt audiostimuli varit negativt.

Förening A: Förening A är en nedbrytningsprodukt från sevofluran, som genereras i CO₂-absorberare. Dess koncentration ökar normalt med ökande absorberartemperatur, sevoflurankoncentration samt en sänkning av flödes hastigheten för färsk gas.

Studier utförda på råttor har visat dos- och durationsberoende reversibel nefrotoxicitet ("single cell"-nekros i celler i proximala tubuli). Hos råttor kunde tecken på nefrotoxicitet observeras vid 25-50 ppm efter 6-12 timmars exponering. Relevans för människa är inte känd.

I kliniska studier var högsta koncentration av förening A (användning av sodalime som CO₂-absorberare i systemet) 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna. I system där bariumlime används som CO₂-absorberare har koncentrationer på upp till 61 ppm noterats. Även om erfarenheten av lågflödesanestesi är begränsad, finns hittills inga bevis för njurfunktionsnedsättning på grund av förening A.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

I en anestesicirkel, genom direkt kontakt med CO₂-absorberande medel (sodalime och bariumhydroxidlime), kan sevofluran brytas ned och producera låga nivåer av förening A (pentafluorisopropenylfluormetyleter (PIFE)) samt spår av förening B (pentafluormetoxiisopropylfluormetyleter (PMFE)). Interaktionen med CO₂-absorberande medel är inte unik för sevofluran. Bildandet av nedbrytningsprodukter i anestesystemet är ett resultat av bindning av sura protoner till en stark bas (kaliumhydroxid (KOH) och/eller natriumhydroxid (NaOH)) vilket bildar en alken (förening A) av sevofluran. Ingen dosjustering eller förändring av klinisk praxis är nödvändig vid användning av återandningssystem. Högre nivåer av förening A uppstår vid användning av bariumhydroxidlime jämfört med sodalime.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumflaskor om 250 ml, belagda med ett inre skyddslack av epoxifenolharts. Flaskorna är tillslutna med:

- skruvlock av plast med inre laminatbeläggning av polytetrafluoretylen (PTFE) eller
- en integrerad ventilförslutning av rostfritt stål, nylon, etylen-propylen-copolymer (EPDM) och produktkontaktkomponenter av polyeten

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Sevofluran skall administreras via en förgasare som kalibrerats speciellt för sevofluran.

Påfyllning sker direkt från flaskan via en ventilförslutning eller, om flaskan inte har ventilförslutning med användning av en lämplig adapter som utformats speciellt för sevofluran förgasare. Enbart förgasare som påvisats vara kompatibla med detta läkemedel ska användas för administrering.

Det har påvisats att sevofluran kan degraderas i närvaro av stark Lewis-syra vilken kan bildas på metall eller glasytor vid svåra förhållanden. Användning av förgasare som innehåller sådan stark Lewis-syra, eller om förhållanden är sådana att det kan bildas under normal användning, ska undvikas.

Koldioxidabsorberande medel ska ej tillåtas torka ut vid administrering av inhalationsanestetika. Om det CO₂-absorberande medlet misstänks vara uttorkat ska det bytas ut.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB

Box 63

164 94 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22339

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2005-11-11

Förnyat godkännande: 2014-06-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-29