

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sojourn 100 % inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 100 % (v/v) sevofluraania.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste

Kirkas, väritön neste

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yleisanestesian induktio ja ylläpito aikuispotilailla ja kaikenikäisillä lapsipotilailla, myös täysiaikaisena syntyneillä vastasyntyneillä (ks. ikää koskevat tiedot kohdasta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Sevofluraania saa antaa vain yleisanestesian antoon koulutuksen saanut henkilökunta. Välineet hengitysteiden avoinna pitämiseen, hengityksen avustamiseen, lisähapen antoon ja verenkierron elvytykseen on oltava heti saatavilla.

Esilääkitys on valittava potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan ja anestesia lääkäriin harkinnan perusteella.

Anestesian induktio

Annostus on yksilöllinen, ja annos titrataan halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi potilaan iän ja kliinisen tilan mukaan.

Ennen sevofluraani-inhalaatiota voidaan antaa lyhytvaikutteista barbituraattia tai muuta laskimoon annettavaa induktioainetta.

Sevofluraani-induktio voidaan toteuttaa antamalla sevofluraania inhalaationa pitoisuutena 0,5–1,0 % hapen (O₂) kanssa yhdessä typpioksiduulin (N₂O) kanssa tai ilman typpioksiduulia.

Sevofluraanipitoisuutta voidaan aikuisilla ja lapsilla lisätä 0,5–1,0 % kerrallaan enintään 8 %:iin saakka, kunnes saavutetaan tarvittava anestesia syvyys.

Kirurginen anestesia syvyys saavutetaan aikuisilla tavallisesti alle kahdessa minuutissa inhalaatiolla, jossa on enintään 5 % sevofluraania. Lapsilla kirurginen anestesia syvyys saavutetaan tavallisesti alle kahdessa minuutissa inhalaatiolla, jossa on enintään 7 % sevofluraania.

Hypovoleemisilla, hypotonisilla tai heikentyneillä potilailla annostuksessa on noudatettava erityistä varovaisuutta, ja antotilanteessa on oltava valmiudet hapen antamiseen ja elvyttämiseen.

Anestesian ylläpito

Kirurgisen anestesia syvyys voidaan ylläpitää antamalla inhalaationa pitoisuus 0,5–3 % sevofluraania hapessa (O₂) ilman typpioksiduulia tai siihen yhdistettynä.

Sevofluraanin MAC-arvot eri ikäryhmissä.		
Ikä (vuotta)	Sevofluraania hapessa	Sevofluraania 65% N ₂ O/ 35% O ₂ *
< 3	3,3 - 2,6%	2,0%
3 - <5	2,5%	ei mitattu
5 - 12	2,4%	ei mitattu
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

* lapsilla: 60% N₂O/ 40% O₂

Herääminen

Herääminen sevofluraanianestesiasta tapahtuu yleensä nopeasti. Sen vuoksi potilaat voivat tarvita nopeammin postoperatiivista kivunlievitystä.

lökkäät

MAC-arvo pienenee iän myötä. Keskimääräinen sevofluraanipitoisuus, jolla MAC-arvo saavutetaan 80-vuotiaalla potilaalla, on noin puolet (50 %) 20-vuotiaalla tarvittavasta pitoisuudesta.

Pediatriset potilaat

Ks. taulukosta 1 pediatristen potilaiden MAC-arvot iän mukaan, kun valmistetta käytetään hapen kanssa sekä joko typpioksiduulin kanssa tai ilman sitä.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksissa oli vähän munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiinipitoisuus lähtötilanteessa yli 133 mikromol/litra) sairastavia potilaita, joten sevofluraanin turvallisuutta tässä potilasryhmässä ei ole täysin varmistettu. Sevofluraanin käytössä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää siksi olla varovainen.

Antotapa

Inhalaatioon. Sevofluraani annetaan joko naamarin tai intubaatioputken kautta. Sevofluraani annetaan erityisesti sevofluraanin käyttöön kalibroidulla höyrystimellä, jotta annettava pitoisuus voidaan varmistaa tarkoin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sevofluraanille tai muille halogenoiduille anestesia-aineille (esim. anamneesissa maksan toimintahäiriö, kuume tai tuntemattomasta syystä aiheutunut leukosytoosi jollakin tällaisista lääkevalmisteista toteutetun anestesian jälkeen).

Aiempi halogenoidusta inhalaatioanesteetista aiheutunut varmistettu hepatiitti tai sevofluraanianestesian jälkeen aiempi selittämätön keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, johon on liittynyt ikterusta, kuumetta ja eosinofilia.

Tiedossa oleva tai epäilty perinnöllinen alttius maligniin hypertermiaan.

Yleisanestesia on potilaalle vasta-aiheinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Kaikkien potilaiden, joille sevofluraanianestesia annetaan, on oltava jatkuvassa seurannassa, jossa tarkkaillaan EKG:tä (sydänsähkökäyrää), verenpainetta, happisaturaatiota ja uloshengitysilman loppuosan hiilidioksidipitoisuutta (etCO₂).

Sevofluraani aiheuttaa hengityslamaa, mitä narkoottinen esilääkitys tai muut hengityslamaa aiheuttavat aineet voivat voimistaa. Hengitystä pitää seurata ja tarvittaessa avustaa.

Anestesian ylläpitovaiheessa sevofluraanipitoisuuden suurentaminen aiheuttaa annoksesta riippuvaista verenpaineen laskua. Voimakas verenpaineen lasku saattaa liittyä anestesian syvyyteen, ja tällaisissa tapauksissa tilanne voidaan korjata pienentämällä inhaloitavaa sevofluraanipitoisuutta. Annostuksen valinnassa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on hypovolemia, hypotensio tai esim. samanaikaisesta lääkityksestä johtuva muu hemodynaaminen häiriö.

Herääminen on sevofluraanianestesian jälkeen yleensä nopea, joten potilaat saattavat tarvita nopeasti postoperatiivista kivunlievitystä.

Sevofluraanin käytön jälkeen potilas palaa tajuihinsa yleensä muutamassa minuutissa, mutta lääkeaineen vaikutusta älyllisiin toimintoihin 2–3 vuorokauden ajan anestesian jälkeen ei ole tutkittu. Lievät mielialan vaihtelut voivat jatkua useiden päivien ajan valmisteen käytön jälkeen (ks. kohta 4.7).

Sepelvaltimotautipotilaat

Sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla on tärkeää pitää hemodynaamikka vakaana sydänlihaskemian välttämiseksi.

Obstetriset toimenpiteet

Anestesiassa on obstetristen toimenpiteiden yhteydessä oltava varovainen, sillä sevofluraani relaxoi kohtua ja lisää kohdun verenvuotoa (ks. kohta 4.6).

Neurokirurgiset toimenpiteet

Sevofluraania pitää annostella varovaisesti potilaille, joilla voi olla vaarana kallonsisäisen paineen nousu, ja valmisteen antamiseen pitää yhdistää kallonsisäistä painetta laskevia toimenpiteitä, kuten hyperventilaatio.

Kouristuskohtaukset

Sevofluraanin käytössä on raportoitu harvoin kouristuskohtauksia.

Sevofluraanin käyttöön on liittynyt kouristuskohtauksia lapsilla ja nuorilla aikuisilla sekä vanhemmilla aikuisilla, joista joillakin oli altistavia riskitekijöitä. Kliininen harkinta on tarpeen ennen kuin sevofluraania käytetään potilaille, joilla on riski saada kouristuskohtauksia. Lapsilla anestesian syvyyttä on rajoitettava. EEG-seurannan avulla kouristuskohtauksille alttiiden potilaiden sevofluraaniannos voidaan mahdollisesti optimoida ja kohtaustoiminta estää (ks. kohta 4.4).

Munuaisvauriopotilaat

Pienillä virtausnopeuksilla tehdyistä kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja on vähän, mutta potilaista ja eläinkokeista saadut havainnot viittaavat munuaisvaurion mahdollisuuteen oletettavasti compound A:n seurauksena. Eläinkokeet ja ihmisillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että sevofluraanin antoon yli 2 MAC-tuntia ja tuorekaasun virtausnopeuteen < 2 l/min saattaa liittyä proteinuriaa ja glukosuriaa (ks. kohta 5.1).

Compound A:n pitoisuutta, josta voisi oletettavasti aiheutua kliinistä munuaistoksisuutta, ei ole varmistettu. Huomioi kaikki compound A:n altistukseen ihmisillä johtavat tekijät, etenkin altistuksen kesto, tuorekaasun virtausnopeus ja sevofluraanipitoisuus.

Sisäänhengitettävää sevofluraanipitoisuutta ja tuorekaasun virtausnopeutta pitää säätää, jotta altistus compound A:lle minimoidaan. Sevofluraanialtistus ei saa olla yli 2 MAC-tuntia, kun virtausnopeus on $1 - < 2$ l/min. Tuorekaasun virtausnopeutta < 1 l/min ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Sevofluraanin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \leq 60$ ml/min). Munuaisten toimintaa pitää seurata leikkauksen jälkeen.

Potilaat, joilla on maksasairaus

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin lieviä, keskivaikeita ja vakavia leikkauksenjälkeisiä maksan toimintahäiriöitä tai maksatulehdustapauksia, joista joihinkin on liittynyt

ikterusta.

Sevofluraanin käytöstä on tehtävä kliininen arvio ennen kuin sitä annetaan potilaalle, jolla on perussairautena jokin maksasairaus, tai jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriöitä. Jos potilaalla on ollut maksavaurio, ikterusta, selittämätöntä kuumetta tai eosinofiliaa toisen inhalaatioanesteetin annon jälkeen, sevofluraanin käyttöä suositellaan välttämään, jos anestesia laskimoon annettavilla lääkevalmisteilla tai regionaalinen anestesia on mahdollinen (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka altistuvat toistuvasti suhteellisen lyhyin väliajoin halogenoiduille hiilivedyille, esim. sevofluraanille, saattaa olla lisääntynyt maksavaurioriski.

Mitokondriotaudit

Yleisanestesian, mukaan lukien sevofluraanin, käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin mitokondriotauti.

Harkintaa edellyttävät tilanteet

Annostuksen valinnassa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on hypovolemia, hypotensio tai esim. samanaikaisesta lääkityksestä johtuva muu hemodynaaminen häiriö.

Sevofluraanin käytössä myasthenia gravis -potilaille on oltava varovainen.

Sevofluraani voi muiden halogenoitujen anesteettien tavoin aiheuttaa yskää anestesian induktion aikana.

QT-ajan pidentymisestä on raportoitu yksittäisiä tapauksia. Tapauksiin liittyi hyvin harvoin kääntyvien kärkien takykardiaa (poikkeustapauksissa kuolemaan johtaneita). Siksi sevofluraania on käytettävä varoen alttiilla potilailla.

Maligni hypertermia

Herkillä potilailla voimakkaat inhalaatioanesteetit voivat laukaista luurankolihassten hypermetabolisen tilan, joka lisää huomattavasti hapentarvetta ja aiheuttaa kliinisen tilan nimeltä maligni hypertermia. Malignia hypertermiaa on raportoitu harvoin sevofluraanin käytössä (ks. myös kohta 4.8). Kliinisinä oireina nähdään hyperkapnia, johon voi liittyä lihasten jäykkyyttä, takykardiaa, tihentynyt hengitysfrekvenssi, syanoosi, rytmihäiriöitä ja/tai epävakaa verenpaine. Osa näistä epäspesifisistä oireista voi ilmetä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkapnian tai hypovolemian aikana. Sevofluraanin käytössä on raportoitu kuolemaan johtanutta malignia hypertermiaa.

Hoitona on laukaisevan lääkeaineen (esim. sevofluraanin) käytön lopettaminen, dantroleeninatriumin antaminen laskimoon sekä tukihoito. Myöhemmin voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa, minkä vuoksi virtsaneritystä on seurattava ja tuettava, jos mahdollista.

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt harvinaisissa tapauksissa seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka on leikkauksen jälkeen aiheuttanut pediatrialle potilaille sydämen rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia.

Perioperatiivinen hyperkalemia

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt harvinaisissa tapauksissa seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka on leikkauksen jälkeen aiheuttanut pediatrialle potilaille sydämen rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia. Potilaat, joilla on piilevä tai tiedossa oleva neuromuskulaarinen sairaus (etenkin Duchennen lihasdystrofia), ovat ilmeisesti kaikkein altteimpia näille häiriöille. Useimpien, joskaan ei kaikkien, tapausten yhteydessä oli käytetty samanaikaisesti suksinyylikoliinia. Näillä potilailla todettiin myös seerumin kreatiiniinipitoisuuden merkittävää nousua ja joissakin tapauksissa virtsa-arvojen muutoksia, jotka viittaavat myoglobinuriaan. Tapaukset muistuttivat malignia hypertermiaa, mutta yhdellekään potilaalle ei ilmennyt oireina tai löydöksinä lihasjäykkyyttä tai hypermetaboliaa. Hyperkalemia ja resistentit rytmihäiriöt tulisi hoitaa aggressiivisesti ja mahdollisimman pikaisesti, ja tämän jälkeen suositellaan myös tutkimuksia piilevän neuromuskulaarisen sairauden toteamiseksi.

Kuivuneen CO₂-absorberin vaihtaminen

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anestesiahöyrystimen liiallista kuumenemista, savuamista ja/tai tulipaloja, kun sevofluraania on käytetty samanaikaisesti kuivuneen (erityisesti kaliumhydroksidia sisältävän) CO₂-absorberin kanssa. Sisäänhengitysilman sevofluraanipitoisuuden epätavallisen hidas suureneminen tai odottamaton pieneneminen höyrystimen asetuksiin nähden voi johtua CO₂-absorberin liiallisesta kuumenemisesta.

Pitkään jatkunut kuiva kaasuvirtaus CO₂-absorberisäiliön läpi aiheuttaa CO₂-absorberin kuivumista, josta seuraa lämpöä kehittävä reaktio, sevofluraanin lisääntynyt hajoaminen ja hajoamistuotteiden muodostuminen. Kokeellisessa mallissa anestesia-laitteen hengityskierrojärjestelmässä havaittiin sevofluraanin hajoamistuotteiden (metanoli, formaldehydi, hiilimonoksidi sekä compound A, B, C ja D) lisääntymistä, kun kuivunutta CO₂-absorberia käytettiin pitkän aikaa (≥ 2 tuntia) suurimmilla sevofluraanipitoisuuksilla (8 %). Anestesia-laitteen kierrojärjestelmässä havaitut formaldehydipitoisuudet käytettäessä natriumhydroksidia sisältäviä absorberikiteitä vastasivat tasoa, jonka tiedetään aiheuttavan lievää hengitystieärsytystä. Tässä kärjistetyssä kokeellisessa mallissa havaittujen hajoamistuotteiden kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Kuivaksi epäilty CO₂-absorberi pitää vaihtaa ennen sevofluraanin antamista. Useimpien CO₂-absorberien väri-indikaattori ei välttämättä vaihda väriä kuivumisen seurauksena. Sen vuoksi selvästi havaittavan värimuutoksen puuttumista ei tule pitää merkinä riittävästä hydraatiosta. CO₂-absorberit on vaihdettava säännöllisesti väri-indikaattorin tilasta riippumatta (ks. kohta 6.6).

Pediatriiset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liittynyt kouristuskohtauksia. Monet niistä ovat esiintyneet vähintään 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joista useimmilla ei ollut altistavia riskitekijöitä. Sevofluraanin käytöstä on tehtävä kliininen arvio, jos potilaalla voi olla kouristuskohtausten riski (ks. kohta 4.4).

Nopea herääminen voi aiheuttaa lapsille lyhytkestoisen levottomuustilan, joka estää yhteistyön potilaan kanssa (noin 25 %:lla anestesian saaneista lapsista).

Kammiooperäisiä rytmihäiriöitä on raportoitu yksittäisissä tapauksissa lapsilla, jotka sairastavat Pompen tautia.

Sevofluraania anestesian induktioon saaneilla lapsilla on havaittu dystonisia liikkeitä, jotka häviävät ilman hoitoa. Näiden yhteys sevofluraaniin ei ole varma.

Downin oireyhtymä

Lapsilla, joilla on Downin oireyhtymä, on raportoitu sevofluraani-induktion aikana ja jälkeen merkittävästi yleisemmin bradykardiaa, ja bradykardian vaikeusaste on ollut huomattavasti suurempi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sevofluraanin katsotaan olevan tehokas ja turvallinen annosteltuna leikkauksen aikana samanaikaisesti erilaisten lääkkeiden kanssa, joita ovat mm. keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, autonomiseen hermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, luustolihasrelaksantit, infektiolääkkeet, mukaan lukien aminoglykosidit, hormonit ja niiden synteettiset korvaajat, verituoitteet ja kardiovaskulaariset lääkkeet, mukaan lukien adrenaliini.

Typpioksiduuli

Typpioksiduulin yhdistäminen laskee sevofluraanin MAC-arvoa. MAC-ekvivalentti pienenee aikuisilla noin 50 % ja pediatriisilla potilailla noin 25 % (ks. kohta 4.2).

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Sevofluraani vaikuttaa nondepolarisoivilla lihasrelaksanteilla aikaan saadun hermo-lihasliitoksen salpauksen voimakkuuteen ja keston. Alfentaniiliin ja typpioksiduuliin yhdistettynä sevofluraani voimistaa pankuroniumilla, vekuroniumilla tai atrakuriumilla indusoitua hermo-lihasliitoksen salpausta. Sevofluraanin kanssa samanaikaisesti annettujen lihasrelaksanttien annostusta on säädettävä samaan tapaan kuin isofluraania käytettäessä. Sevofluraanin vaikutusta suksametoniumiin ja sen aiheuttaman depolarisoidun hermo-lihasliitoksen salpauksen keston ei ole tutkittu.

Hermo-lihasliitosta salpaavien lääkevalmisteiden annoksen pienentäminen anestesian induktion aikana voi viivästyttää intubaatio-olosuhteita tai johtaa riittämättömään lihasrelaksaatioon, koska hermo-lihasliitosta salpaavien lääkevalmisteiden vaikutuksen on havaittu voimistuneen muutaman minuutin kuluttua sevofluraanin annon aloittamisesta.

Nondepolarisoivista lihasrelaksanteista on tutkittu vekuroniumia, pankuroniumia ja atrakuriumia. Erityisiä suosituksia ei ole, joten nondepolarisoivan lihasrelaksantin annosta on pienennettävä intubaatioputken asettamista varten. Anestesian ylläpidon aikana nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annosta on todennäköisesti oltava pienempi verrattuna typpioksiduuli-opioidianestesiaan. Lihasrelaksanttien lisäannokset pitää annostella hermostimulaatiovasteen mukaan.

Bentsodiatsepiinit ja opioidit

Bentsodiatsepiinien ja opioidien oletetaan pienentävän sevofluraanin MAC-arvoa samaan tapaan kuin muilla inhalaatioanesteeteilla. Sevofluraania voidaan käyttää samanaikaisesti kirurgisissa toimenpiteissä yleisesti käytettävien bentsodiatsepiinien ja opioidien kanssa.

Opioidien, kuten fentanyylin, alfentaniilin ja sufentaniilin, samanaikainen käyttö sevofluraanin kanssa saattaa johtaa synergistiseen verenpaineen laskuun sekä sydämen sykkeen ja hengitystiheyden hidastumiseen.

Beetasalpaajat

Sevofluraani saattaa voimistaa beetasalpaajien negatiivista inotrooppista, kronotrooppista ja dromotrooppista vaikutusta estämällä kardiovaskulaarisia kompensatiomekanismeja.

Adrenaliini

Sevofluraani herkistää sydänlihasta eksogeenisen adrenaliinin rytmihäiriötä aiheuttavalle vaikutukselle samoin kuin isofluraani. Kammioeräisiä rytmihäiriötä aiheuttavaksi pienimmäksi adrenaliiniannokseksi on todettu 5 mikrogrammaa/kg.

CYP2E1:n induorit

Sytokromi P450:n isoentsyymin CYP2E1 aktiivisuutta lisäävät lääkevalmisteet ja yhdisteet, kuten isoniatsidi ja alkoholi, saattavat lisätä sevofluraanin metaboliaa ja johtaa fluoridipitoisuuksien voimakkaaseen suurenemiseen plasmassa. Sevofluraanin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi voimistaa isoniatsidin maksatoksisuutta.

Epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit

Sevofluraanin ja epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettien (amfetamiinit, efedriini) samanaikaiseen käyttöön liittyy akuutin hypertensiokohtauksen riski.

Verapamiili

Kun verapamiilia ja sevofluraania annettiin samanaikaisesti, havaittiin eteis-kammiojohtumisen häiriöitä.

Mäkikuisma

Mäkikuismaa pitkään käyttäneillä potilailla on ilmoitettu vaikeaa hypotensiota ja heräämisen viivästymistä halogenoitujen inhalaatioanesteettien käytön yhteydessä.

Barbituraatit

Sevofluraania voidaan käyttää samanaikaisesti barbituraattien, propofolin ja muiden yleisesti käytettyjen laskimoon annettavien anestesia-aineiden kanssa. Laskimoon annettavien anestesia-aineiden jälkeen saatetaan tarvita pienempi sevofluraanipitoisuus.

MAO-estäjät

Ei-selektiivisillä MAO-estäjillä on riski intraoperatiiviselle romahdukselle leikkauksen aikana. Hoito on suositeltavaa lopettaa kaksi viikkoa ennen leikkausta.

Isoniazidi

Yhteisvaikutuksia (isoniatsidimetaboliittien maksatoksisten vaikutusten voimistumisen riski) on havaittu käytettäessä samanaikaisesti isoniatsidia ja halogenoituja inhalaatioanestesia-aineita, ja yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös sevofluraania käytettäessä..

Useimmissa tapauksissa ei ole mitään syytä keskeyttää muiden elintärkeiden lääkkeiden käyttöä ennen yleisanestesiaa. Riittää, jos nukutuslääkärille ilmoitetaan käytössä olevista lääkkeistä.

Kalsiumantagonistit

Sevofluraani voi johtaa huomattavaan hypotensioon potilailla, joita hoidetaan kalsiumkanavasalpaajilla, erityisesti dihydropyridiinijohdannaisilla.

Additiivisen negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen riskin vuoksi kalsiuminestäjiä on käytettävä vain varoen yhdessä inhalaatioanestesia-aineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa annoksista ≤ 1 MAC ei ole todettu sevofluraanista aiheutunutta vahinkoa sikiölle. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia, joten sevofluraania saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä.

Synnytys

Kliinisessä tutkimuksessa keisarileikkauksen aikaisessa anestesiassa käytettävän sevofluraanin on osoitettu olevan turvallista äidille ja lapselle. Sevofluraanin turvallisuutta ei ole tutkittu synnytyspoltojen ja alatiesynnytyksen yhteydessä.

Anestesiassa on obstetristen toimenpiteiden yhteydessä oltava varovainen, sillä sevofluraani relaxoi kohtua ja lisää kohdun verenvuotoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sevofluraani rintamaitoon. Sevofluraanin antamisessa imettäville äideille on oltava varovainen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta. Rotille toistuvasti annetuista anesteettiannoksista on todettu viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä ja implantaatioiden vähenemisestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille pitää kertoa, että kyky suoriutua hyvää vireystilaa edellyttävistä tehtävistä, esimerkiksi ajoneuvon ajamisesta tai vaarallisten koneiden käytöstä, saattaa olla heikentynyt jonkin aikaa yleisanestesian jälkeen (ks. kohta 4.4). Potilaiden on oltava ajamatta autoa anestesia lääkeä määrätelmän ajanjakson ajan sevofluraanianestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sevofluraanista voi aiheutua annosriippuvaista sydämen toiminnan ja hengityksen lamaanumista. Suurin osa haittavaikutuksista on lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Postoperatiivisessa vaiheessa on todettu pahoinvointia oksentelua ja sekavuutta (delirium). Nämä ovat yleisiä oireita leikkauksen ja yleisanestesian jälkeen. Ne voivat johtua inhaloitavista anesteeteista, muusta leikkauksen aikana tai leikkauksen jälkeen annetusta lääkityksestä taipotilaan reaktiosta kirurgiseen toimenpiteeseen.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat:

aikuispotilaat: verenpaineen lasku, pahoinvointi ja oksentelu
iäkkäät potilaat: bradykardia, verenpaineen lasku ja pahoinvointi
pediatriset potilaat: levottomuus, yskä, oksentelu ja pahoinvointi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kaikki kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, joiden katsotaan vähintään mahdollisesti liittyvän sevofluraaniin. Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen, Preferred Term-termien ja esiintyvyyden mukaisesti.

Haittavaikutusten esiintyvyys on ryhmitelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset on raportoitu spontaanisti potilasjoukosta, jonka altistustiheyttä ei tiedetä. Haittavaikutusten todellista ilmaantuvuutta ei siksi voida arvioida, joten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutusten tyyppi, vaikeusaste ja esiintymistiheys sevofluraania kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla oli verrannollinen vertailuvalmistetta saaneisiin potilaisiin nähden.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen esille tulleet haittavaikutukset

Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen yleisimmin esiintyneistä sevofluraanin haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
-----------------	-------------	-------------------

Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio ¹ , anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyys ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Melko harvinainen	Levottomuus Sekavuus
Hermosto	Yleinen Tuntematon	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky Kouristukset ^{2, 3} , dystonia, kohonnut kallonsisäinen paine

Sydän	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Takykardia Täydellinen eteis- kammiokatkos, sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien kammioperäiset rytmihäiriöt), eteisvärinä, lisälyönnit (kammioperäiset, supraventrikulaariset, bigeminaan liittyvät) Sydämenpysähdys ⁴ , kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika sydänsähkökäyrässä
Verisuonisto	Hyvin yleinen Yleinen	Hypotensio Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Yskä Hengitysvaikeudet, hengityslama, laryngospasmi, hengitystietukos Apnea, astma, hypoksia Bronkospasmi, hengenahdistus ¹ , hengityksen vinkuminen ¹ , hengityksen pidättely
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu Syljen liikaeritys Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksatulehdus ^{1, 2} , maksan vajaatoiminta ^{1, 2} , maksanekroosi ^{1, 2} , ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Kosketusihottuma, kutina, ihottuma ¹ , kasvojen turpoaminen ¹ , nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihaskräppäisyys
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Tubulointerstitiaalinen nefriitti

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Tuntematon	Vilunväristykset, kuume Epämukava tunne rintakehässä ¹ , maligni hypertermia ^{1, 2} , edeema
Tutkimukset	Yleinen Melko harvinainen	Verensokeriarvojen poikkeavuudet, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ⁵ , veren valkosolumäärän poikkeavuudet, suurentunut veren fluoridimäärä ¹ Suurentunut seerumin

		kreatiniinipitoisuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Hypotermia

¹ Ks. kohta 4.8 – Valittujen hättävähäikutusten kuvaus

² Ks. kohta 4.4

³ Ks. kohta 4.8 – Pediatriset potilaat

⁴ Sevofluraanin käytössä on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu hyvin harvoin sydämenpysähdyksiä.

⁵ Sevofluraania ja vertailuvalmisteita käytettäessä raportoitiin satunnaisesti maksan toimintakoearvojen lyhytkestoisia muutoksia.

Muut hättävähäikutukset

Sevofluraanianestesian jälkeen voi hyvin harvoin esiintyä kouristuksenomaisia liikkeitä. Tällaiset tapahtumat olivat lyhytaikaisia, eikä anestesiasta palautumisen aikana tai leikkauksen jälkeen ollut merkkejä sairaudesta.

Valittujen hättävähäikutusten kuvaus

Sevofluraanianestesian aikana ja sen jälkeen voi epäorgaanisen fluoridin pitoisuus seerumissa nousta ohimenevästi. Epäorgaanisen fluoridin pitoisuus nousee yleensä huippuunsa kahden tunnin kuluessa sevofluraanianestesian päättymisen jälkeen ja palautuu leikkausta edeltäneelle tasolle 48 tunnissa. Fluoridipitoisuuksien nousuun ei kliinisissä tutkimuksissa ole liittynyt munuaisten toiminnan heikkenemistä.

Leikkauksen jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina maksatulehdusta. Voimakkaiden inhalaatioanesteettien, myös sevofluraanin, käytössä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu harvinaisina tapauksina myös maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia. Näiden tapahtumien todellista ilmaantuvuutta ja yhteyttä sevofluraanin käyttöön ei kuitenkaan voida vahvistaa (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyyshäikkeitä (mukaan lukien kosketushottuma, ihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, epämukava tunne rintakehässä, kasvojen turpoaminen, silmäluomien turpoaminen, eryteema, nokkosihottuma, kutina, bronkospasmi, anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio) on raportoitu harvoin, erityisesti jos kyseessä on ollut pitkäkestoinen ammatillinen altistuminen inhaloitaville anesteeteille, sevofluraani mukaan lukien.

Herkillä potilailla voimakkaat inhalaatioanesteetit voivat laukaista luurankolihasien hypermetabolisen tilan, joka lisää huomattavasti hapentarvetta ja aiheuttaa kliinisen tilan nimeltä maligni hypertermia (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liittynyt kouristuskohtauksia. Moni näistä tapauksista on esiintynyt vähintään 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joista useimmilla ei ollut altistavia riskitekijöitä. Monessa tapauksessa ei raportoitu samanaikaisesti käytettyjä lääkevalmisteita, ja vähintään yksi tapaus varmistettiin EEG-tutkimuksella. Monessa tapauksessa oli kyse yksittäisestä kouristuskohtauksesta, joka hävisi itsestään tai hoidon jälkeen, mutta on raportoitu myös tapauksia, joissa on ollut useita kouristuskohtauksia.

Kouristuskohtauksia on ilmaantunut sevofluraani-induktion aikana tai pian induction jälkeen, heräämisen aikana ja vielä anestesian jälkeiseen päivään saakka. Sevofluraanin käyttöä on arvioitava kliinisesti, jos potilaalla voi olla kouristuskohtausten riski (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ovat hengityslama ja verenkierron vajaatoiminta.

Selvissä yliannostustapauksissa pitää toimia seuraavasti. Lopeta sevofluraanin annostelu ja aloita tukitoimet: pidä potilaan hengitystiet avoimina, aloita hengityksen avustaminen tai kontrolloitu hengitys puhtaalla hapella ja ylläpidä sydämen ja verenkiertoelimistön toiminta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yleisanesteetit, halogenoidut hiilivedyt.

ATC-koodi: N01AB08

Sevofluraani on inhaloitava halogenoitu metyyli-isopropyylieetterianestesia-aine, jonka käytössä induktio- ja heräämisvaihe ovat nopeita. MAC-arvo (anestesia-aineen alveolaarinen vähimmäispitoisuus, minimum alveolar concentration) on ikäspesifinen (ks. kohta 4.2).

Sevofluraani aiheuttaa tajuttomuuden, poistaa kivun ja motoriset toiminnot korjautuvasti, vaimentaa autonomisia refleksiä ja lamaa hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston toiminnan. Nämä vaikutukset ovat annosriippuvaisia.

Sevofluraanin veri-kaasujakautumisvakio on pieni (0,65), joten herääminen anestesiasta on nopea.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Sevofluraani voi aiheuttaa pitoisuusriippuvaista verenpaineen laskua. Sevofluraani herkistää sydänlihaksen eksogeenisen adrenaliinin rytmihäiriöitä aiheuttavalle vaikutukselle. Tämä herkistyminen on samankaltaista kuin isofluraanilla.

Hermostovaikutukset

Jos potilaan kallonsisäinen paine on normaali, sevofluraanin vaikutus kallonsisäiseen paineeseen on vähäinen ja reaktiokyky hiilidioksidiin säilyy.

Sevofluraanin turvallisuutta potilaille, joiden kallonsisäinen paine on kohonnut, ei ole tutkittu.

Sevofluraania tulee annostella varovaisesti potilaille, joilla voi olla vaarana kallonsisäisen paineen nousu, ja valmisteen antamiseen pitää yhdistää kallonsisäistä painetta laskevia toimenpiteitä, kuten hyperventilaatio.

5.2 Farmakokineetiikka

Koska sevofluraani liukenee heikosti vereen, pitoisuus alveoleissa suurenee nopeasti induktion yhteydessä ja pienenee nopeasti inhalaatioanestesian annon loputtua.

Imeytyneestä sevofluraanista < 5 % metaboloituu ihmisellä. Nopea ja runsas keuhkoeliminaatio minimoi sevofluraanin metaboloituvan määrän. Sevofluraanista defluorinoituu sytokromi P450 (CYP)2E1 -entsyymien välityksellä heksafluori-isopropanoliksi (HFIP), jolloin vapautuu epäorgaanista fluoridia ja hiilidioksidia (tai jotakin yhden hiiliatomin sisältävää yhdisteosa). HFIP konjugoituu sen jälkeen nopeasti glukuronihapon kanssa ja erittyy virtsaan.

Tunnetut CYP2E1:n indusorit (esim. isoniatsidi ja alkoholi) saattavat lisätä sevofluraanin metaboliaa, mutta barbituraatit eivät indusoi sitä. Sevofluraanianestesian aikana ja sen jälkeen epäorgaanisen fluoridin pitoisuus seerumissa voi nousta ohimenevästi. Epäorgaanisen fluoridin pitoisuus nousee yleensä huippuunsa kahden tunnin kuluessa sevofluraanianestesian päättymisen jälkeen ja palautuu leikkausta edeltäneelle tasolle 48 tunnissa.

Nopea ja runsas keuhkoeliminaatio minimoi sevofluraanin metaboloituvan määrän. Barbituraatit eivät indusoi sevofluraanin metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti ja subkrooninen toksisuus

Prekliiniset tiedot sevofluraanin akuutista ja subkroonisesta toksisuudesta osoittavat, että se lamaa annosriippuvasti hengitystä sekä sydäntä ja verisuonistoa aiheuttamatta spesifistä elintoksisuutta. Apinoilla havaittiin toistuvan annon jälkeen maksaentsyymien vähäistä, korjautuvaa lisääntymistä. Viitteitä sevofluraanin hajoamistuotteiden munuaistoksisuudesta arvioitiin spesifisissä tutkimuksissa (ks. jäljempänä).

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rottien jälkeläisillä havaittiin emolle toksisilla annoksilla painon vähenemistä, luutumisen viivästymistä ja luuston vähäisten poikkeavuuksien yleistymistä. Teratogeenisia vaikutuksia ei esiintynyt. Rotille toistuvasti annetuista anesteettiannoksista on todettu viitteitä hedelmällisyyden heikentymisestä ja implantaatioiden vähenemisestä.

Julkaistuissa eläintutkimuksissa (myös kädellisillä tehdyissä tutkimuksissa) kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla todettiin, että anestesia-aineiden käyttö aivojen nopean kasvun aikana tai synaptogeenin aikana johtaa kehittyvissä aivoissa solukuolemiin, joihin voi liittyä pitkiä kognitiivisia puutoksia. Näiden prekliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Laajat in vitro ja in vivo tutkimukset sevofluraanilla mutageenisuuden suhteen tuottivat negatiivisia tuloksia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatavilla.

Compound A

CO₂-absorbentissa muodostuvan sevofluraanin hajoamistuotteen compound A:n LC₅₀ oli Wistar-rotilla 1 tunnin altistuksen jälkeen 1050–1090 ppm ja 3 tunnin altistuksen jälkeen 400–420 ppm. Kahdeksan viikkoa kestäneessä kroonisessa tutkimuksessa (24 kolmen tunnin altistusta) ei todettu naarasrottien painon laskua lukuun ottamatta toksikologisia löydöksiä.

Toisessa Wistar-rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin viitteitä munuaistoksisuudesta, kun 6–12 tunnin altistus oli 25–50 ppm.

Sprague-Dawley-rotilla munuaisten toimintaa kuvaavien parametrien (esim. veren urea-, kreatiniini- ja glukoosipitoisuus) korjautuvien muutosten alaraja oli 114 ppm. Kaikki histologiset ja morfologiset muutokset olivat korjautuvia.

Pienillä jyrsijöillä lääkeaineen tai Compound A:n (pentafluori-isopropenyylifluorimetyylieetteri, PIFE) pitoisuudet ovat tavallisesti oletettavasti suurempia kuin ihmisillä, koska inhaloitavat aineet imeytyvät pienillä jyrsijöillä paremmin kuin ihmisellä. Myös tärkeän haloalkeenien munuaistoksisuuteen liittyvän β-lysaasientsyymin aktiivisuus on kymmenen kertaa suurempi pienillä jyrsijöillä kuin ihmisellä.

Compound A:n pitoisuudet suurenevat tavallisesti absorberin lämpötilan kohotessa, sevofluraanipitoisuutta nostettaessa sekä tuorekaasuvirtausta pienennettäessä. Kliinisissä tutkimuksissa anestesiakaasujen kierrossa korkeimmiksi compound A -pitoisuuksiksi on todettu 15 ppm lapsilla ja 32 ppm aikuisilla, kun hiilidioksiidiabsorptioaineena käytettiin kalsiumhydroksidin ja natriumhydroksidin seosta (soda lime). Bariumhydroksidin ja kalsiumhydroksidin seosta (barium lime) hiilidioksiidiabsorptioaineena käyttävillä järjestelmillä on kuitenkin mitattu pitoisuuksia arvoon 61 ppm saakka. Ihmiselle toksisuutta aiheuttavaa alaraja-arvoa ei tiedetä. Pienivirtausanestesiasta (low-flow) on vielä vähän kokemusta, mutta tähän mennessä ei ole viitteitä siitä, että compound A häiritsisi munuaisten toimintaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sevofluraani voi anestesiatilanteessa hajota suorassa kosketuksessa CO₂-absorbenttiin (kalsiumhydroksidin ja natriumhydroksidin seos ja bariumhydroksidin ja kalsiumhydroksidin seos), jolloin muodostuu pieniä määriä compound A:ta (pentafluori-isopropenyylifluorimetyylieetteriä [PIFE]) ja merkkejä compound B:stä (pentafluorimetoksi-isopropenyylifluorimetyylieetteri [PMFE]).

Hajoamistuotteiden muodostuminen anestesia-laitteessa johtuu happaman protonin irtoamisesta voimakkaan emäksen (kaliumhydroksidi [KOH]) ja/tai natriumhydroksidin (NaOH) vaikutuksesta, jolloin sevofluraanista muodostuu alkeeni (compound A).

Suurempia compound A -pitoisuuksia saadaan käyttämällä kalsiumhydroksidin ja natriumhydroksidin seoksen sijasta bariumhydroksidin ja kalsiumhydroksidin seosta.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

250 ml:n tyyppin III ruskea lasipullo (jonka ulkopinta voi olla PVC-pinnoitettu). Pulloissa on keltainen LDPE-kaulusosa, ja se on suljettu kaksiosaisella kierrekorkilla (ulkopintaa fenolia ja sisäpinta LDPE:tä).

250 ml:n tyyppin III ruskea lasipullo (jonka ulkopinta voi olla PVC-pinnoitettu), jossa on moniosainen kierrekorkki (HDPE, eteeni-propeeni-dieenikumiset [EPDM]) o-renkaat/tiivisteet ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu jousi), joka on kiinnitetty pulloon alumiinisella puristerenkaalla.

Pakkauskoot: 1 ja 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36341

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sojourn 100 % inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 100 % (v/v) sevofluran.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska

Klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av generell anestesi hos vuxna och barn i alla åldrar, inklusive fullgångna nyfödda barn (se avsnitt 4.2 för åldersinformation).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Premedicinering bör väljas utifrån patientens individuella behov och narkosläkarens bedömning.

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 induktionsläkemedel kan ges följt av inhalation med sevofluran.

Induktion med sevofluran kan uppnås genom inandning 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 två 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 %.

Hos hypovolemiska, hypotoniska eller försvagade patienter bör särskild försiktighet iaktas vid dosering, och det måste finnas möjligheter till syretillförsel och återupplivning.

Underhåll av anestesi

Kirurgisk anestesi kan upprätthållas med en koncentration av 0,5–3 % sevofluran i syrgas (O₂), med eller utan samtidig tillförsel av lustgas.

Åldersberoende av MAC i sevofluran		
Ålder (år)	Sevofluran i syre	Sevofluran i 65% dikväveoxid / 35% syre *
< 3	3,3 till 2,6%	2.0%
3 till <5	2.5%	inte mätt
5 till 12	2.4%	inte mätt
25	2.5%	1.4%
35	2.2%	1.2%
40	2.05%	1.1%
50	1.8%	0.98%
60	1.6%	0.87%
80	1.4%	0.70%

* hos barn: 60% dikväveoxid / 40% syre

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 vid användning i syrgas med eller utan samtidig tillförsel av lustgas.

Nedsatt njurfunktion

På grund av det låga antalet studerade patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin mer än 133 mikromol/liter) har säkerheten för administrering av sevofluran i denna grupp inte fastställts fullt ut. Sevofluran bör därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Intas genom inhalation. Sevofluran måste administreras antingen via ansiktsmask eller endotrakealtub. Sevofluran ska ges via en förgasare specifikt kalibrerad för användning med sevofluran, så att den administrerade koncentrationen kan kontrolleras noggrant.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet för sevofluran eller andra halogenerade inhalationsanestetika (t.ex. patienter som tidigare fått leverfunksionsstörning, feber eller leukocytos av okänd orsak efter anestesi med något av dessa ämnen).

Patienter med en historik av bekräftad hepatit på grund av halogenerade inhalationsanestetika eller historik av oförklarlig måttlig till svår leverdysfunktion med gulsot, feber och eosinofili efter anestesi med sevofluran.

Patienter med känd eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Alla patienter som ges sevofluran bör kontinuerligt övervakas, inklusive elektrokardiogram (EKG), blodtryck, syremättnad och endtidalt koldioxid (CO₂).

Sevofluran har en andningsdepressiv effekt som accentueras av premedicinering med narkotiska ämnen eller samtidig användning av andra andningsdepressiva medel. Andningen skall följas noga och assisteras vid behov.

Ökning av sevofluran-koncentrationen vid underhållsanestesi leder till dosberoende sänkning av

blodtrycket. En kraftig sänkning av blodtrycket kan relateras till anestesidjupet, vilket kan korrigeras genom att den inhaleda koncentrationen av sevofluran minskas.

Särskild försiktighet bör iaktas vid dosval till patienter som är hypovolemiska, hypotensiva eller på annat sätt hemodynamiskt sviktande, t ex på grund av annan medicinering.

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. Mindre förändringar i humöret kan kvarstå under flera dagar efter administrering (se avsnitt 4.7).

Patienter med kranskärslsjukdom

Hos patienter med kranskärslsjukdom är det viktigt att upprätthålla hemodynamisk stabilitet för att förhindra myokardiell ischemi.

Patienter som genomgår obstetriska ingrepp

Försiktighet ska iaktas 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

Hos patienter med risk för förhöjt intrakraniellt tryck, ska sevofluran administreras med försiktighet tillsammans med reducerande åtgärder för intrakraniellt tryck, 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 anestesidjupet begränsas. EEG kan möjliggöra en optimering av dosen sevofluran och bidra till att undvika utveckling av krampanfallsaktivitet hos predisponerade patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med njurskada

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

Exponeringsnivåerna för compound A, vid vilka klinisk nefrotoxicitet kan förväntas, har inte fastställts. Alla bidragande faktorer till exponering för compound A hos människa ska beaktas, särskilt exponeringens varaktighet, flödeshastigheter av färskgas och koncentrationen av sevofluran.

Den inandade koncentrationen av sevofluran och flödeshastigheten av färskgas ska justeras för att minimera exponeringen för compound A. Exponering för sevofluran ska inte överskrida 2 MAC-timmar vid flödeshastigheter på 1 till < 2 l/min. Flödeshastigheter av färskgas < 1 l/min rekommenderas inte.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med leversjukdom

I mycket sällsynta fall har mild, måttlig eller allvarlig postoperativ leverdysfunktion eller hepatit, med eller utan gulsot, rapporterats från erfarenhet efter introduktion på marknaden.

En klinisk bedömning bör göras innan 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, oförklarlig feber eller eosinofili 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 upprepade exponeringar för halogenerade kolväten, inklusive sevofluran, inom ett relativt kort intervall kan ha en ökad risk för leverskada.

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 eller som på annat sätt har nedsatt hemodynamik, t ex orsakad av samtidig medicinering.

Sevofluran ska användas med försiktighet hos patienter med myastenia gravis.

Liksom för andra halogenerade anestetika kan sevofluran orsaka hosta under induktion.

Det har förekommit enstaka rapporter om QT-förlängning, mycket sällan associerad med torsade de pointes (i undantagsfall dödlig). Därför ska sevofluran användas med försiktighet hos mottagliga 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 innefattar utsättande av utlösande läkemedel (t.ex. sevofluran), administrering av intravenöst dantrolennatrium samt 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 hjärtarytmier och dödsfall hos pediatrika patienter under den postoperativa fasen.

Perioperativ hyperkalemi

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 pediatrika 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 ökning 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 hyperkalemi och resistent arytmier, liksom påföljande utredning av latent neuromuskulär sjukdom.

Utbyte av uttorkad CO₂-absorber

Sällsynta fall av extrem värmeutveckling, rökutveckling och/eller spontan brand i anesthesiapparaten har rapporterats när sevofluran använts tillsammans med uttorkad CO₂-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 CO₂-absorberkärlet.

En exoterm reaktion, ökad nedbrytning av sevofluran och bildande av nedbrytningsprodukter kan ske när CO₂-absorbermassan blir uttorkad, exempelvis när CO₂-absorberkärlet 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 anesthesiapparats andningssystem då uttorkad CO₂-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 CO₂-absorbermassan kan vara uttorkad bör absorber 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. CO₂-absorberkärl ska bytas ut med jämna mellanrum oavsett vad färgindikatorn visar (se avsnitt 6.6).

Pediatrik population

Användning av sevofluran har förknippats med krampanfall. Många av dessa har inträffat hos barn och unga vuxna med början 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).

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

Enstaka fall av ventrikulär arytmier 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 anses 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.

Lustgas

MAC-värdet för sevofluran minskar när det ges i kombination med lustgas. MAC-värdet för sevofluran minskar med cirka 50 % för vuxna och cirka 25 % för barn (se avsnitt 4.2).

Neuromuskulärt blockerande medel

Sevofluran påverkar både intensiteten och durationen av neuromuskulär blockad orsakad av icke-depolariserande muskelrelaxantia. Vid användning som komplement till alfentanil-N₂O-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 ska dosen av icke-depolariserande muskelrelaxantia minskas vid endotrakeal intubering. Vid anestesiunderhåll är det troligt att dosen av icke-depolariserande muskelrelaxantia blir lägre jämfört med den vid N₂O/opioid-anestesi. Administrering av ytterligare doser av muskelrelaxantia bör baseras på muskelsvar vid nervstimulering.

Bensodiazepiner och opioider

Bensodiazepiner och opioider förväntas minska MAC av sevofluran på samma sätt som med andra inhalationsanestetika. Administrering av sevofluran är kompatibelt med bensodiazepiner och opioider som rutinmässigt används i kirurgi.

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

Betablockerare

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

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 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 potentiära de hepatotoxiska effekterna av isoniazid.

Indirekt verkande sympatomimetika

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

Verapamil

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

Johannesört

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

Barbiturater

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

MAO-hämmare

Med icke-selektiva MAO-hämmare finns det en risk för intraoperativ kollaps under operationen. Det rekommenderas att behandlingen avslutas två veckor före operationen.

Isoniazid

Interaktioner (risk för potentiering av de hepatotoxiska effekterna av isoniazidmetaboliter) har observerats vid samtidig användning av isoniazid och halogenerade inhalationsanestetika och kan inte uteslutas med sevofluran.

I de flesta fall finns det ingen anledning att avbryta behandlingen med andra vitala läkemedel före generell anestesi. Det räcker om anestesiläkaren får information om dem.

Kalciumantagonister

Sevofluran kan leda till markant hypotoni hos patienter som behandlas med kalciumkanalblockerare, särskilt dihydropyridinderivat.

På grund av risken för en additiv negativ inotrop effekt, bör kalciumantagonister endast användas med försiktighet tillsammans med inhalationsanestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier på råtta och kanin vid doser upp till 1 MAC har inte gett några bevis på fosterskadande effekter på grund av sevofluran. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier i gravida kvinnor och därför bör sevofluran ej ges under graviditet annat än efter särskilt övervägande.

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 iaktas 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 bröstmjölk. Försiktighet bör därför iaktas när sevofluran ges till en ammande kvinna.

Fertilitet

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet. Det finns tecken på minskad fertilitet och implantationsgrad hos råttor vid upprepade doser av anestetika (se avsnitt 5.3).

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 att framföra motorfordon eller använda 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

Summering av säkerhetsprofilen

Sevofluran kan förorsaka dosavhängig kardiorespiratorisk depression. De flesta biverkningar är milda till måttliga i svårighetsgrad och övergående vad gäller duration. Illamående kräkningar och delirium har observerats postoperativt, vilket är vanliga följder av kirurgi och generell anestesi och som kan bero på inhalationsanestetikumet, på andra läkemedel 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, hypotension och illamående

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

Summering av biverkningar i tabellform

Alla biverkningar från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföring som bedömts som möjligen relaterade till sevofluran visas i tabellen nedan enligt MedDRA-organklass, 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 ($< 1/10\ 000$)

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” (kan inte beräknas från tillgängliga data). Sorten, allvarlighetsgraden och frekvensen av biverkningarna hos sevofluranpatienter 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 med sevofluran i kliniska prövningar samt efter marknadsföringen		
Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ¹ , anafylaktoid reaktion, hypersensitivitet ¹
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Psykiska störningar	Mycket vanlig Mindre vanlig	Agitation Förvirring

Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig Ingen känd frekvens	Somnolens, yrsel, huvudvärk Kramper ^{2,3} , dystoni, ökat intrakraniellt tryck
---	-------------------------------	--

Hjärtat	Mycket vanlig Vanlig Mindre vanlig Ingen känd frekvens	Bradykardi Takykardi Fullständigt atrioventrikulärt block, hjärtarytmier (inklusive ventrikulära arytmier), förmaksflimmer, extrasystole (ventrikulär, supraventrikulär, bigemini) Hjärtstillestånd ⁴ , ventrikelflimmer, torsades de pointes, ventrikulär takykardi, QT-förlängning vid elektrokardiogram
Blodkärl	Mycket vanlig Vanlig	Hypotoni Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig Vanlig Mindre vanlig Ingen känd frekvens	Hosta Andningsbesvär, respiratorisk depression, laryngospasm, luftvägsobstruktion Andningsstillestånd, astma, hypoxi Bronkospasm, dyspné ¹ , väsande andning ¹ , att hålla andan
Magtarmkanalen	Mycket vanlig Vanlig Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar Ökad salivering Pankreatit
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit ^{1,2} , leversvikt ^{1, 2} , levernekros ^{1,2} , gulsot
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Kontaktdermatit, klåda, utslag ¹ , ansiktssvullnad ¹ , urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelstyvhet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Tubulointerstitiell nefrit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanlig Ingen känd frekvens	Frossa, feber Obehag i bröstet ¹ , malign hypertermi ^{1, 2} , ödem
Undersökningar	Vanlig Mindre vanlig	Avvikande blodglukos, avvikande leverfunktionsprover ⁵ , avvikande antal vita blodkroppar, förhöjt fluorid i blodet ¹ Förhöjt serumkreatinin
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanlig	Hypotermi

¹ Se avsnitt 4.8 – Beskrivning av utvalda biverkningar

² Se avsnitt 4.4

³ Se avsnitt 4.8 – Pediatrisk population

⁴ Det finns ett fåtal rapporter efter marknadsföring på hjärtstillstånd vid sevoflurananvändning.

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

Andra skadliga effekter

Det kan finnas mycket sällsynta fall av krampaktig rörelse efter sevofluranbedövning. Sådana händelser var kortlivade och det fanns inga tecken på sjukdom under återhämtning från anestesi eller efter operation.

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 överkänslighetsreaktioner 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 utlösa ett hypermetabolt tillstånd i skelettmuskulaturen vilket kan leda till ett högt syrgasbehov samt det kliniska syndromet malign hypertermi (se avsnitt 4.4).

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. 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 postoperativa återhämtningen upp till ett dygn efter anestesi. Klinisk nytta-riskbedömning får avgöra om sevofluran kan användas till patienter som kan riskera att få kramper (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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering omfattar andningsdepression och cirkulationsinsufficiens.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika; halogenerade kolväten.

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 samt 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 administrerat adrenalin. Denna sensibilisering liknar den som framkallas av isofluran.

Effekter på nervsystemet

Hos patienter med normalt intrakraniellt tryck (ICP) hade sevofluran minimal effekt på ICP och bevarade CO₂-responsen.

Säkerheten för sevofluran hos patienter med förhöjt ICP har inte undersökts. Hos patienter med risk för förhöjt intrakraniellt tryck (ICP), bör sevofluran administreras med försiktighet tillsammans med ICP-reducerande åtgärder såsom hyperventilering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den låga lösligheten av sevofluran i blod medför att alveolarkoncentrationen snabbt ökar vid induktion och snabbt minskar vid utsättandet av inhalationsanestesimedlet.

Hos människa metaboliseras <5 % av absorberat sevofluran. Den snabba och omfattande lungeliminationen av sevofluran minimerar den mängd som finns tillgänglig för metabolisering. Sevofluran avfluoreras via cytokrom P450 (CYP) 2E1 vilket resulterar i produktion av hexafluoroisopropanol (HFIP) med frisättning av oorganiskt fluor och koldioxid (eller ett enkolsfragment). HFIP konjugeras därefter snabbt med glukuronsyra och utsöndras i urinen.

Metabolismen av sevofluran kan ökas av kända inducerare av CYP2E1 (t.ex. isoniazid och alkohol), men den är inte inducerbar av barbiturater. Övergående öknings i oorganiska fluoridnivåer i serum kan uppstå under och efter sevoflurananestesi. De högsta koncentrationerna av oorganisk fluorid uppnås inom 2 timmar efter avslutad sevoflurananestesi och återgår inom 48 timmar till preoperativa nivåer.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och subkronisk toxicitet

Prekliniska uppgifter om akut och subkronisk toxicitet för sevofluran visar att det framkallar en dosberoende depression av respirationen och hjärt-kärlsystemet, utan att resultera i en specifik organtoxicitet. På apor upptäcktes en lätt, reversibel ökning av leverenzymerna efter upprepad administrering. Antydning på nefrotoxicitet hos sevofluran-nedbrytningsprodukter utvärderades i specifika studier (se nedan).

Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

Vid maternellt toxiska doser observerades minskad vikt, försenad benbildning och en ökad förekomst av små skelettanomalier i avkomman hos råttor. Teratogena effekter förekom inte. Det finns antydning på en minskad befruktning och implantationsgrad hos råttor efter upprepad applicering av anestetiska doser.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) i doser som resulterar i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesimedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust i hjärnan under utveckling som kan förknippas med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är icke kända.

Mutagenicitet/karcinogenicitet

Omfattande in vitro- och in vivo-studier med sevofluran på mutagenicitet gav negativa resultat. Karcinogenicitetsstudier är inte tillgängliga.

Compound A

I Wistar-råttor uppgick LC₅₀ för Compound A, en nedbrytningsprodukt av sevofluran som bildas i CO₂-absorbenter, till 1050–1090 ppm efter en timmes exponering och 400–420 ppm efter 3 timmars exponering. I en åtta veckor lång, kronisk studie (24 exponeringar i 3 timmar vardera) gjordes inga toxikologiska fynd förutom viktnedgång hos honråttor.

I en ytterligare studie med Wistar-råttor sågs antydning till nefrototoxicitet efter exponering i 6–12 timmar vid 25–50 ppm.

I Sprague-Dawley-råttor uppgick tröskelvärden för reversibla förändringar av njurfunktion (t.ex. ureanivåer i blod, kreatinin, glukos) till 114 ppm. Alla histo-morfologiska förändringar var reversibla.

Eftersom absorptionen av inhaleda föreningar är avsevärt högre hos små gnagare än hos människor, förväntas vanligtvis högre nivåer av läkemedelssubstans eller av Compound A (pentafluorisopropenylfluormetyler, PIFE). Aktiviteten hos β -lyas, ett viktigt enzym som är involverat i nefrototoxiciteten hos haloalkener, är 10 gånger högre i små gnagare än hos människor.

Koncentrationer av Compound A ökar vanligtvis med ökande absorberingstemperatur och sevoflurankoncentration samt efter minskning av inflödet av frisk luft. I kliniska studier uppgick den högsta koncentrationen av Compound A (vid användning av en blandning av kalciumhydroxid och natriumhydroxid [sodalime] som CO_2 -absorbent i krets-systemet) till 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna. Koncentrationer upp till 61 ppm har emellertid uppmätts i system som använder en blandning av bariumhydroxid och kalciumhydroxid (bariumlime) som CO_2 -absorbent. Tröskelvärdet för toxicitet hos människor är inte känt. Även om erfarenheten med lågflödesanestesi fortfarande är begränsad finns det hittills inget som antyder att Compound A framkallar en störning av njurfunktionen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

I en anestesicirkel, vid direkt kontakt med CO_2 -absorptionsmedel (sodalime och bariumlime) kan sevofluran brytas ner och producera låga nivåer av compound A (pentafluorisopropenylfluormetyler (PIFE)) och spår av compound B (pentafluorometoxi-isopropylfluormetyler (PMFE)).

Produktionen av nedbrytningsprodukter i anestesystemet är ett resultat av extraktion av en sur proton i närvaro av en stark bas (kaliumhydroxid (KOH) och/eller natriumhydroxid (NaOH)) vilket bildar en alkenförening (compound A) från sevofluran.

Högre nivåer av compound A erhålls när bariumlime används istället för sodalime.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 ml brun glasflaska, av typ III (med eller utan yttre beläggning av PVC). Flaskorna har en gul krage av LDPE och stängs med ett tvådelat skruvlock (utsida av fenol och insida av LDPE).

250 ml brun glasflaska av typ III (med eller utan yttre beläggning av PVC) med ett flerdelat skruvlock (HDPE, o-ring/packning av etenpropengummi (EPDM) och fjädring av rostfritt stål) fäst vid flaskan med en veckad aluminiumring.

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar fördestruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36341

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.06.2021