

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sevofluran Piramal 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 administreringssätt

Sevofluran Piramal 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.

Ålderns effekt på MAC-värden för sevofluran		
Patientens Ålder	Sevofluran i syrgas	Sevofluran i 65% N ₂ O/35% O ₂ *

(år)		
< 3	3,3 till 2,6%	2,0%
3 till < 5	2,5%	inte uppmätt
5 till 12	2,4%	inte uppmätt
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% N ₂ O / 40% O ₂		

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 pediatrika 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 µmol/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 leverfunktionsstörning, 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 uttalad andningsdepressiv effekt som accentueras av premedicinering med opiater 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 iakttas 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 kranskärslssjukdom

Hos patienter med kranskärslssjukdom är det 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

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 ($GFR \leq 60$ 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 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 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 öknings 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 resistenta 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-absorberkärnen 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 absorbern bytas ut innan sevofluran administreras. Absorbermassans färgindikator behöver inte ha förändrats även om absorbermassan blivit uttorkad. Därför ska frånvaron av färgförändring inte tas som en bekräftelse på tillräcklig fukthalt. CO₂-absorberkärl ska bytas ut med jämna mellanrum oavsett vad färgindikatorn visar (se avsnitt 6.6).

Pediatrisk 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 försvåra samarbete hos barn (ungefär 25 % av barn under narkos).

Enstaka fall av ventrikulär arytm 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 riktlinjerska 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 jonotropa, 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 potentiella 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

Reproduktions-studier 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 bröstmjolk. 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 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: hypotoni, illamående och kräkning;

Hos äldre patienter: bradykardi, hypotoni 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 marknadsföring		
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
Blodkärll	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

Mag-tarmkanalen	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	Muskelstelhet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Tubulointerstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig Ingen känd frekvens	Frossa, feber Obehag i bröstet ¹ Malign hypertermi ^{1, 2} Ödem
Undersökningar	Vanlig	Avvikande blodglukos, avvikande leverfunktionsprover ⁵ , avvikande antal vita blodkroppar, förhöjt fluorid i blodet ¹
	Mindre vanlig	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 hjärtstillestånd vid sevoflurananvändning.

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

Andra övriga biverkningar

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 provningar 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-risk-bedömning 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se/

4.9 Överdosering

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 administrerad 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 ökningar 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 leverenzymen 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 upprepade appliceringar 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 känd.

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 viktninskning hos honråttor.

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

I Sprague-Dawley-råttor uppgick tröskelvärde 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 nefrotoxiciteten hos haloalkener, är 10 gånger högre i små gnagare än hos människor.

Koncentrationer av Compound A ökar vanligtvis med ökande absorbenttemperatur och sevoflurankoncentration samt efter minskning av inflödet av frisk luft. I kliniska studier uppgick den högsta koncentrationen av Compound A (vid användning av sodalime (en blandning av kalciumhydroxid och natriumhydroxid) som CO₂-absorbent i kretssystemet) till 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna. Koncentrationer upp till 61 ppm har emellertid uppmätts i system som använder bariumlime (en blandning av bariumhydroxid och kalciumhydroxid) som CO₂-absorbent. Tröskelvärde 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 CO₂-absorptionsmedel (sodalime och bariumlime) kan sevofluran brytas ner och producera låga nivåer av compound A (pentafluoro-isopropenyl-

fluorometyl-eter (PIFE)) och spår av compound B (pentafluorometoxi-isopropyl-fluorometyl-eter (PMFE)).

Produktionen av nedbrytningsprodukter i anestesistystemet 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

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Får ej kylas. Håll flaskan ordentligt stängd. Förvaras upprätt.

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 (EDPM) 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

58251

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-11-19 / 2024-09-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-06