

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevorane 100 % inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sevofluraani (fluorimetyyli-2,2,2,-trifluori-1-[trifluorimetyyli]etyylieetteri) 100 %.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste

Valmisteen kuvaus:

Sevofluraani on kirkas, väritön neste. Se on halogenoitu isopropyylimetyylieetteri.

Lewis-hapon hajoaminen:

Lewis-hapon estäjäksi lisätään vähintään 300 ppm vettä. Mitään muita lisäaineita tai kemiallisia stabilointiaineita ei käytetä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Anestesian induktio ja ylläpito aikuis- ja lapsipotilailla. Sevorane soveltuu myös päiväkirurgiseen käyttöön.

4.2. Annostus ja antotapa

Esilääkitys on valittava potilaskohtaisen tarpeen mukaan ja anestesia lääkäriin harkinnan perusteella.

Leikkausanestesia

Sevorane annostellaan sevofluraania varten kalibroidulla erityishaihduttimella, jolla annettua pitoisuutta voidaan säädellä tarkasti.

Induktio

Annostus on yksilöllinen ja annos tulee titrata toivotun vaikutuksen aikaansaamiseksi potilaan iän ja kliinisen tilan mukaan. Ennen Sevorane-inhalaatiota voidaan antaa lyhytvaikutteista barbituraattia tai muuta laskimoon annosteltavaa induktioainetta. Sevorane-induktio voidaan antaa hapen kanssa tai yhdessä happi-ilokaasuseoksen kanssa. Kirurginen anestesia saavutetaan sekä aikuisilla että lapsilla tavallisesti vajaassa kahdessa minuutissa inhalaatiolla, jossa on 5 % sevofluraania. Sevofluraanipitoisuutta voidaan lisätä 8 %:iin induktiossa, mutta etuja matalampiin konsentraatioihin ei ole osoitettu.

Ylläpitoannos

Kirurgisen anestesia saavutuksen ylläpitoon tarvittava pitoisuus on 0,5 – 3 % ilman typpioksiduulia tai siihen yhdistettynä (katso kohta 4.5 Yhteisvaikutukset, typpioksiduuli).

Taulukko 1. Sevofluraanin MAC-arvot eri ikäryhmissä.		
Potilaan ikä (vuotta)	Sevofluraania hapessa	Sevofluraania 65 % N ₂ O / 35 % O ₂
0–1 kuukausi *	3,3 %	Ei määritetty
1 – < 6 kuukautta	3,0 %	Ei määritetty
6 kuukautta – < 3 vuotta	2,8 %	2,0 % **
3–12	2,5 %	Ei määritetty
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

* Vastasyntyneet täysiaikaisia. Keskosten MAC-arvoja ei ole määritetty.

** 1 – < 3-vuotiailla lapsilla käytetty 60 % N₂O/40 % O₂.

Herääminen

Herääminen Sevofluraanin anestesiasta tapahtuu yleensä nopeasti. Sen vuoksi potilaat voivat tarvita postoperatiivista kivunlievitystä varhaisessa vaiheessa.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden MAC-arvot iän mukaan, ks. taulukko 1.

4.3. Vasta-aiheet

Sevofluraania ei tulisi käyttää potilailla, joilla on todettu tai perinnöllinen taipumus maligniin hypertermiaan.

Sevofluraania ei pidä käyttää potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sevofluraanille tai muille halogenoiduille inhalaatioanesteeteille (esim. anamneesissa maksan toimintahäiriö, kuume tai tuntemattomasta syystä johtunut leukosytoosi jonkin näistä anestesia-aineista käytön jälkeen).

Sevofluraani on vasta-aiheinen potilailla, joilla yleisanestesia on vasta-aiheinen.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sevofluraani voi aiheuttaa hengityslamaa, mitä anestesian esilääkitys ja muut hengityslamaa aiheuttavat aineet voivat voimistaa. Hengitystä tulee seurata, ja tarvittaessa, avustaa.

Sevofluraania saa antaa vain erityiskoulutuksen saanut henkilökunta. Potilaan ilmäteiden auki pitämisessä, hengityksen avustamisessa tai kontrolloidussa hengityksessä sekä hapen annossa ja verenkierron elvyttämisessä tarvittavat laitteet on oltava käsillä.

Haihduttimesta tulevan sevofluraanin konsentraatio on tiedettävä tarkasti. Koska höyrystyvien anesteettien fysikaaliset ominaisuudet poikkeavat toisistaan, tulee Sevofluraanin annostella sevofluraania varten kalibroidulla erityishaihduttimella. Yleisanestesia tulee yksilöidä potilaan vasteen mukaan. Verenpaineen lasku ja hengityksen lamaantuminen lisääntyvät anestesian syvyydessä. Korkeita sevofluraanipitoisuuksia käytettäessä on varmistettava, että niitä voidaan monitoroida käytettävällä laitteistolla.

Pidentyneestä QT-ajasta on saatu yksittäisiä raportteja. Pidentyneeseen QT-aikaan liittyi erittäin harvoin (poikkeustapauksissa kuolemaan johtanutta) kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa sevofluraania potilaille, jotka ovat alttiita QT-ajan pidentymiselle.

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

Yleisanestesian, mukaan lukien sevofluraanin, käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on jokin mitokondriotauti.

Maksaan liittyvä

Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvinaisina lieviä, keskivaikeita ja vaikeita leikkauksenjälkeisiä maksan vajaatoiminta- tai maksatulehdustapauksia, joista joihinkin on liittynyt ikterus.

Sevofluraanin käytössä on noudatettava kliinistä harkintaa, jos potilaalla on perussairautena jokin maksasairaus tai jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriötä (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka toistuvasti suhteellisen lyhyin väliajoin (väliaika < 3 kuukautta) altistuvat halogenoiduille hiilivedyille esim. sevofluraanille, saattaa olla lisääntynyt riski saada maksavaurioita.

Maligni hypertermia

Herkillä potilailla voimakkaat inhalaatioanesteetit voivat laukaista luurankolihasien hypermetabolisen tilan, joka lisää suuresti hapentarvetta ja aiheuttaa kliinisen tilan nimeltä maligni hypertermia. Kliinisinä oireina nähdään hyperkarbia, johon voi liittyä lihasten jäykkyyttä, takykardiaa, tihentynyt hengitysfrekvenssi, syanoosi, rytmihäiriötä ja/tai epävakaata verenpainetta. Osa näistä epäspesifisistä oireista voi ilmetä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkarbian tai hypovolemian aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu yksi maligni hypertermia -tapaus. Lisäksi markkinoilletulon jälkeen on raportoitu maligni hypertermia -tapauksia. Jotkut näistä tapauksista on johtanut kuolemaan.

Hoitona on laukaisevan tekijän (esim. sevofluraanin) lopettaminen, dantroleenin antaminen laskimoon sekä muu tarvittava tukihoido. Tällainen tukihoido sisältää voimallisia toimenpiteitä kuten kehon lämpötilan palauttamisen normaaliksi, hengitys- ja verenkiertoelimistön tukemisen sekä elektrolyytti- ja happo-emästasapainon hallinnan. Jälkikäteen voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa, minkä vuoksi virtsanerityksen seurantaan ja ylläpitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Perioperatiivinen hyperkalemia

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt harvinaisissa tapauksissa seerumin kaliumarvon nousua, joka on leikkauksen jälkeen aiheuttanut lapsipotilaille sydämen rytmihäiriötä ja kuolemantapauksia. Potilaat, joilla on piilevä tai tiedossa oleva neuromuskulaarinen sairaus (etenkin Duchennen lihasdystrofia), ovat ilmeisesti kaikkein alttiimpia näille häiriöille. Useimpien, joskaan ei kaikkien, tapauksien yhteydessä oli käytetty samanaikaisesti suksinyylikoliinia. Näillä potilailla todettiin myös seerumin kreatiiniкинаasiarvon nousua ja joissakin tapauksissa virtsa-arvojen muutoksia, jotka viittaavat myoglobiuriaan. Tapaukset muistuttivat malignia hypertermiaa, mutta yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt merkkejä eikä oireita lihasjäykkyydestä tai hypermetaboliasta. Hyperkalemia ja resistentit rytmihäiriöt tulisi hoitaa aggressiivisesti ja mahdollisimman pikaisesti, ja tämän jälkeen suositellaan myös määrittäviä piilevän neuromuskulaarisen sairauden toteamiseksi.

Yleistä

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

Sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla on stabiilin hemodynamiikan ylläpitäminen sydänlihaskemian välttämiseksi tärkeää samoin kuin muiden anesteettien käytön yhteydessä.

Potilaan toipuminen anestesiasta on varmistettava huolellisesti ennen kuin potilas lähetetään pois heräämöstä.

Sevofluraanin käytön jälkeen potilas palaa tajuihinsa yleensä muutamassa minuutissa, mutta lääkeaineen vaikutusta älyllisiin toimintoihin 2—3 vuorokauden ajan anestesian jälkeen ei ole tutkittu.

Kuten muidenkin anesteettien kohdalla, potilaalla voi esiintyä lieviä mielialan vaihteluja useiden päivien ajan valmisteen käytön jälkeen. Potilaalle on kerrottava, että suorituskyky valppautta vaativissa toimissa kuten moottoriajoneuvon tai vaarallisten koneiden käytössä voi olla alentunut jonkin aikaa yleisanestesian jälkeen (ks. kohta 4.7).

Kuivuneen CO₂-absorberin vaihtaminen

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu anestesia laitteen liiallista kuumenemista, savuamista 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 voi aiheuttaa CO₂-absorberin kuivumista, josta seuraa lämpöä kehittävä reaktio, sevofluraanin hajoaminen ja hajoamistuotteiden lisääntyminen. Kokeellisessa mallissa anestesia laitteen kiertojärjestelmässä havaittiin sevofluraanin hajoamistuotteiden (metanoli, formaldehydi, hiilimonoksidi sekä Compound A, B, C ja D) lisääntymistä, kun kuivunutta CO₂-absorberia käytettiin pitkän aikaa (≥ 2 tuntia) korkeilla sevofluraanipitoisuuksilla (8 %). Anestesia laitteen kiertojärjestelmässä 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 tulee 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 tulisi vaihtaa säännöllisesti huolimatta väri-indikaattorin tilasta.

Munuaisten vajaatoiminta

Sevofluraanin turvallisuudesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin kreatiniini yli 132,6 mikromol/l) ei ole varmaa tietoa, koska tutkimusten potilasmäärät ovat olleet pieniä. Sen vuoksi sevofluraanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

Neurokirurgia

Sevofluraania tulee annostella varovaisesti potilaille, joilla voi olla vaarana kallonsisäisen paineen nousu. Tähän riskiryhmään kuuluville potilaille tulee sevofluraanin antamiseen yhdistää kallonsisäistä painetta laskevia toimenpiteitä kuten hyperventilaatio.

Kouristuskohtaukset

Sevofluraanin käytön yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu 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 potilailla, 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 – Pediatriiset potilaat).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liittynyt kouristuskohtauksia. Suuri osa tapauksista on esiintynyt vähintään 2 kk ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joista useimmilla ei ollut altistavia riskitekijöitä. Kliinistä harkintaa on noudatettava, kun sevofluraania käytetään potilailla, joilla voi olla riski saada kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4 – Kouristuskohtaukset).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Beetasymptomimeettisiä aineita, kuten isoprenaliinia, ja alfa- ja beetasymptomimeettisiä aineita, kuten adrenaliinia ja noradrenaliinia, tulisi käyttää varoen sevofluraaninarkoosin aikana, koska yhteiskäytöstä voi seurata kammioperäinen rytmihäiriö.

Epäselektiiviset MAO:n-estäjät: Hypertensiivisen kriisin riski toimenpiteen aikana. Yleisesti suositellaan, että lääkehoito keskeytetään 2 viikkoa ennen leikkausta.

Sevofluraani voi johtaa merkittävään hypotensioon potilailla, jotka ovat saaneet kalsiuminestäjiä, erityisesti dihydropyridiinijohdannaisia.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä kalsiuminestäjiä samanaikaisesti inhalaatioanesteettien kanssa, koska tähän liittyy negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen riski.

Suksinyylikoliinin samanaikainen käyttö inhalaatioanesteettien kanssa on yhdistetty harvinaiseen seerumin kaliumtasojen nousuun, mikä on johtanut sydämen rytmihäiriöihin ja kuolemaan lapsipotilailla postoperatiivisessa vaiheessa.

Sevofluraanin on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen annosteltuna leikkauksen aikana samanaikaisesti erilaisten lääkkeiden ohella kuten keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, lihasrelaksantit, antibiootit mukaan lukien aminoglykosidit, hormonit, verituotteet ja kardiovaskulaariset lääkkeet mukaan lukien adrenaliini.

Adrenaliini

Sevofluraani herkistää sydänlihasta eksogeenisen adrenaliinin rytmihäiriöitä aiheuttavalle vaikutukselle samoin kuin isofluraani.

Epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit

Sevofluraanin ja epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettien (amfetamiini, efedriini) samanaikaiseen käyttöön liittyy akuutin hypertension riski.

Beetasalpaajat

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

Verapamiili

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

CYP2E1-indusorit

CYP2E1-isoentsyymin aktiivisuutta lisäävät lääkevalmisteet ja yhdisteet, kuten isoniatsidi ja alkoholi, saattavat lisätä sevofluraanin metaboliaa ja johtaa plasman fluoridipitoisuuksien voimakkaaseen suurenemiseen. Sevofluraanin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi voimistaa isoniatsidin maksatoksisuutta.

Mäkikuisma

Pitkäaikaista mäkikuismahoitoa käyttäneillä potilailla on ilmoitettu vaikeaa hypotensiota ja heräämisen viivästymistä halogenoitujen inhalaatioanesteettien käytön yhteydessä.

Barbituraatit

Sevofluraania voidaan käyttää samanaikaisesti barbituraattien kanssa yleisten kirurgisten käytäntöjen mukaisesti.

Bentsodiatsepiinit ja opioidit

Bentsodiatsepiinien ja opioidien oletetaan laskevan sevofluraanin MAC-arvoa samaan tapaan kuin muilla inhalaatioanesteeteilla. Sevofluraania voidaan käyttää samanaikaisesti bentsodiatsepiinien ja opioidien kanssa yleisten kirurgisten käytäntöjen mukaisesti.

Alfentaniilin ja sufentaniilin kaltaiset opioidit käytettynä yhtäaikaista sevofluraanin kanssa, saattavat johtaa sydämen sykkeen ja verenpaineen laskuun sekä hengityslamaan.

Typpioksiduuli

Typpioksiduulin yhdistäminen sevofluraaniin laskee MAC-arvoa samaan tapaan kuin muilla inhalaatioanesteeteilla. MAC-ekvivalentti on pienentynyt aikuisilla n. 50 % ja lapsilla n. 25 % (katso kohta 4.2 Annostus ja antotapa, ylläpitoannos).

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit

Sevofluraani vaikuttaa nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen voimakkuuteen ja kestoon samoin kuin muut inhalaatioanesteetit. Sevofluraani potensoi nondepolarisoivien lihasrelaksanttien (pankuroni, vekuroni tai atrakuri) vaikutusta, kun se yhdistetään alfentaniiliin ja typpioksiduuliin. Sevofluraanin kanssa samanaikaisesti annettujen nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annostusta on pienennettävä samaan tapaan kuin isofluraanin yhteydessä. Sevofluraanin vaikutusta suksametoniin ja sen aiheuttamaan depolarisoituun hermolihasliitoksen salpaukseen ei ole tutkittu.

Induktiossa annetun lihasrelaksanttiannoksen pienentäminen voi pidentää riittävien intubaatio-olosuhteiden saavuttamiseen tarvittavaa aikaa tai lihasrelaksaatio voi olla riittämätön, koska hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutuksen voimistuminen alkaa muutamia minutteja sevofluraanin annostelun aloittamisen jälkeen.

Nondepolarisoivista lihasrelaksanteista yhteiskäytössä sevofluraanin kanssa on tutkittu vekuronia, pankuronia ja atrakuria. Seuraavaa annostelusuositusta voidaan noudattaa, jos muita erityisiä ohjeita ei ole: 1) Induktiossa nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annosta ei tule vähentää, jotta riittävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan; 2) Anestesian ylläpidon aikana nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annosta kannattaa todennäköisesti vähentää verrattuna typpioksiduuli-opioidi-anestesiaan. Lihasrelaksanttien lisäannokset tulee annostella neurostimulaattorivasteen mukaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä (rotilla ja kanilla) tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ei ole todettu sikiövaurioiden lisääntymistä tai muita lisääntymisprosessille vahingollisia vaikutuksia annoksilla ≤ 1 MAC. Adekvaatit ja hyvin kontrolloidut tutkimukset Sevoranen käytöstä raskausaikana puuttuvat, minkä vuoksi valmistetta saa käyttää raskausaikana vain kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Syntyys

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

Kuten muutkin inhalaatiovalmisteet, sevofluraani rentouttaa kohtulihasta ja saattaa aiheuttaa kohtuverenvuodon riskin. Kliinistä harkintaa on noudatettava, kun sevofluraania käytetään obstetrisessä anestesiassa.

Imetys

Sevofluraanin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Varovaisuutta on noudatettava, jos sevofluraania annetaan imettäville naisille. Koska dokumentoitua kokemusta sevofluraanin käytöstä imetyksen aikana ei ole, tulee imettäviä äitejä neuvota pidättäytymään imetyksestä 48 tunnin ajan sevofluraanin annosta ja hävittämään tänä aikana erittynyt maito.

Hedelmällisyys

Enintään 1 MAC annoksilla käytetyn sevofluraanin ei ole havaittu heikentävän hedelmällisyyttä rotalla ja kanilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulee kehottaa noudattamaan varovaisuutta erityistä valppautta vaativissa tehtävissä, esimerkiksi koneiden käytössä, koska reaktiokyky voi anestesian jälkeen olla heikentynyt (ks. Kohta 4.4). Potilaiden ei tule ajaa autoa Sevofluraanin anestesian jälkeen ennen kuin anestesia-ääkäri on antanut luvan.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sevofluraani voi muiden potenttien inhalaatioanesteettien tavoin aiheuttaa annoksesta riippuvaa sydämen toiminnan ja hengityksen lamaantumista. Suurin osa sivuvaikutuksista on lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Postoperatiivisessa vaiheessa on todettu pahoinvointia, oksentelua ja sekavuutta (delirium), nämä ovat yleisiä leikkauksen ja anestesian seurauksia. Ne voivat johtua inhaloitavista anesteeteista, muusta ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen annetusta lääkityksestä ja potilaan reaktiosta kirurgiseen toimenpiteeseen.

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat:

Aikuiset: pahoinvointi, oksentelu ja verenpaineen lasku;
iäkkäät: verenpaineen lasku, pahoinvointi ja bradykardia; ja
lapset: pahoinvointi, oksentelu, levottomuus ja yskä.

Alla olevassa taulukossa on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti sevofluraanin kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittataapatumat. Näiden kaikkien haittavaikutusten syy-seuraussuhde oli vähintään mahdollinen. Alla käytetyt esiintymistiheydet ovat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), mukaan lukien yksittäiset tapaukset.

Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoidut haittavaikutukset on raportoitu spontaanisti. Haittavaikutusraportit ovat vapaaehtoisia eikä käyttäjäpopulaation kokoa tiedetä, joten raporttien perusteella ei aina voida tehdä luotettavaa arviota eri haittojen esiintymistiheydestä eikä selvittää, onko ilmiöllä syy-yhteys lääkealtistuksen kanssa. Haittavaikutukset, niiden vakavuus ja esiintymistiheys sevofluraanipotilailla oli verrattavissa vertailulääkettä saaneiden potilaiden haittavaikutuksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen esille tulleet haittavaikutukset

Yhteenveto sevofluraanin kliinisissä tutkimuksissa esiintyneistä ja markkinoille tulon jälkeisistä yleisimmistä haittavaikutuksista		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyyksiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio ¹ Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyysoireyksi ¹
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Levottomuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus Huimaus Päänsärky
	Tuntematon	Kouristukset ^{2,3}

		Dystonia
Sydän	Hyvin yleinen	Bradykardia
	Yleinen	Takykardia
	Melko harvinainen	Täydellinen eteis-kammiokatkos
	Tuntematon	Sydämenpysähdys ⁴
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (kääntyvien kärkien takykardia)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
	Yleinen	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Hengitysvaikeudet Laryngospasmi
	Tuntematon	Bronkospasmi Hengenahdistus ¹ Vinkuva hengitys ¹
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
	Yleinen	Lisääntynyt syljeneritys
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti ^{1,2} Maksan vajaatoiminta ^{1,2} Maksanekroosi ^{1,2}
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Kosketusihottuma ¹ Kutina Ihottuma ¹ Turvonneet kasvot ¹ Nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Vilunväristykset Kuume
	Tuntematon	Epämukava tunne rinnassa ¹ Maligni hypertermia ^{1,2}
Tutkimukset	Yleinen	Verensokerin poikkeavuudet Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet ⁵ Valkosolun määrän poikkeavuudet Veren fluoripitoisuuden kohoaminen ¹
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Hypotermia

¹ Ks. Kohta 4.8 - Valittujen haittavaikutusten kuvaus

² Ks. Kohta 4.4

³ Ks. Kohta 4.8 – Pediatriiset potilaat

⁴ Erittäin harvoja markkinoilletulon jälkeisiä raportteja on saatu sydämenpysähdyksestä sevofluraanin käytön yhteydessä.

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Sevofluraanianestesian aikana ja sen jälkeen voi seerumin epäorgaanisen fluoridin pitoisuus nousta ohimenevästi. Nämä pitoisuudet nousevat yleensä huippuunsa kahden tunnin kuluessa anestesian jälkeen ja palautuvat leikkausta edeltäneelle tasolle 48 tunnissa. Fluoridipitoisuuksien nousuun ei kliinisissä tutkimuksissa ole liittynyt munuaisten toiminnan heikkenemistä.

Leikkauksenjälkeistä maksatulehdusta on ilmoitettu harvinaisena. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu harvinaisena myös maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia voimakkaiden inhalaatioanesteettien, myös sevofluraanin, käytön yhteydessä. Näiden tapahtumien todellista ilmaantuvuutta ja yhteyttä sevofluraanin käyttöön ei kuitenkaan voida vahvistaa (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireita (mukaan lukien kosketushottuma, ihottuma, hengenahdistus, vinkuva hengitys, epämiellyttävä tunne rinnassa, turvonnut kasvot tai anafylaktinen reaktio) on raportoitu harvoin, erityisesti jos kyseessä on ollut pitkäkestoinen ammatillinen altistuminen inhaloitaville anesteeteille, mukaan lukien sevofluraani.

Herkillä yksilöillä voimakkaat inhalaatioanesteetit voivat laukaista luustolihasien hypermetabolian, mikä johtaa hapenkulutuksen lisääntymiseen ja maligniin hypertermiaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liittynyt kouristuskohtauksia. Suuri osa tapauksista on esiintynyt vähintään 2 kk ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joista useimmilla ei ollut altistavia riskitekijöitä. Kliinistä harkintaa on noudatettava, kun sevofluraania käytetään potilailla, joilla voi olla riski saada kouristuskohtauksia (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

Yliannostustapauksissa tulee toimia seuraavasti: Lopeta annostelu, avaa hengitystiet, 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

Sevofluraanin kliiniset vaikutukset muuttuvat nopeasti pitoisuuden muuttuessa.

Kliinisiä tutkimustuloksia koskevassa välianalyysissä on verrattu kognitiivisten toimintojen ja liikekoordinaation palautumista sevofluraani- ja muiden anestesioiden jälkeen. Heräämöstä vuodeosastolle siirtämisen edellytyksenä olevat kriteerit täyttyivät merkitsevästi nopeammin sevofluraania saaneilla potilailla kuin vertailuryhmiin kuuluvilla potilailla.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kuten kaikilla inhalaatioanesteeteilla, sevofluraanillakin on annoksesta riippuvaa kardiovaskulaarista toimintaa heikentävä vaikutus.

Keskushermostovaikutukset

Kliinisen kehittelyohjelman aikana ei ole todettu merkkejä epileptisistä kohtauksista. Sevofluraani ei stimuloi sympaattista hermostoa. Sevofluraanin vaikutus kallonsisäiseen paineeseen on vähäinen ja aivoverisuonten reaktiokyky hiilidioksidille säilyy.

Lapset

Eräissä lapsilla toteutetuissa julkaistuissa tutkimuksissa on havaittu kognitiohäiriöitä elämän varhaisvaiheessa tapahtuneen, toistuvan tai pitkäaikaisen anesteettialistuksen jälkeen. Näissä tutkimuksissa on merkittäviä rajoituksia, eikä ole selvää, johtuivatko havaitut vaikutukset anesteetin/sedatiivin annosta vai muista tekijöistä, kuten leikkauksesta tai perussairaudesta. Kyseisiä havaintoja ei myöskään ole vahvistettu uudemmissa julkaistuissa rekisteritutkimuksissa.

Joitakin anesteetteja/sedatiiveja koskevissa julkaistuissa eläintutkimuksissa on ilmoitettu aivojen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia elämän varhaisvaiheessa (ks. **Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**).

5.2 Farmakokinetiikka

Koska sevofluraani liukenee heikosti vereen, pitoisuus alveoleissa suurenee nopeasti induktion yhteydessä ja pienenee nopeasti inhalaatioanesteetin annon loputtua. Tämä on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa, jossa mitattiin halogenoitujen anestesia-aineiden sisäänhengitys- ja loppu-uloshengityspitoisuutta (F_I ja F_A). F_A/F_I -arvo (wash-in) 30 minuutin kohdalla oli sevofluraanilla 0,85 ja isofluraanilla 0,73. Wash-in-vaihe oli sevofluraanilla nopeampi kuin isofluraanilla kaikissa tilanteissa. F_A/F_{AO} -arvo (wash-out) 5 minuutin kohdalla oli sevofluraanilla 0,15 ja isofluraanilla 0,22.

Nopean ja runsaan keuhkoeliminaation vuoksi sevofluraanin metaboloitua määrä on hyvin pieni. Barbituraatit eivät indusoi sevofluraanin metaboliaa. Ihmisellä alle 5 % imeytyneestä sevofluraanista metaboloituu maksassa sytokromi P450 2E1 -entsyymien vaikutuksesta heksafluori-isopropanoliksi (HFIP), jolloin vapautuu epäorgaanista fluoria ja hiilidioksidia (tai jotakin yhden hiiliatomin sisältävää yhdisteosa). HFIP konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja erittyy virtsaan. Sevofluraanilla ei ole todettu olevan muita metaboliareittejä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, ettei sevofluraani aiheuta coronary steal -oireyhtymää eikä pahenna sydänlihasiskemiaa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että maksan ja munuaisten verenkierto säilyy hyvin sevofluraanianestesian aikana.

Sevofluraani hidastaa aivojen hapen aineenvaihduntanopeutta ($CMRO_2$) kuten isofluraani. Käytettäessä lähellä MAC-arvoa 2.0 olevia pitoisuuksia $CMRO_2$:ssa on todettu noin 50 %:n hidastuminen. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sevofluraani ei vaikuta merkittävästi aivoverenkiertoon.

Eläimillä sevofluraani vähentää merkittävästi aivojen sähköistä toimintaa (EEG) samalla tavalla kuin ekvipotentit isofluraaniannokset. Ei ole havaittu merkkejä siitä, että sevofluraanianestesian aikana normokapniassa tai hypokapniassa esiintyisi epileptisistä kohtaukselle tyypillistä sähköistä ärsytystoimintaa. Sevofluraanianestesian aikana ei esiinny hypokapnian aikana rytmisillä kuuloärsykkeillä aiheutettua kohtaustyyppistä EEG-toimintaa, jota on kuvattu enfluraanianestesian yhteydessä.

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

Compound A on sevofluraanin hajoamistuote. Eräässä tutkimuksessa sitä inhaloitiin Sprague-Dawley-rotille avoimessa järjestelmässä (25, 50, 100 tai 200 ppm). Verrokeille annettiin puhdasta ilmaa. Munuaistoiminnan muutoksesta kertovia reversiibeilejä muutoksia virtsassa ja muissa kliinisissä parametreissa ilmeni tasolla 114 ppm. Kaikki histologiset muutokset olivat reversiibeilejä.

Jyrsijöiltä saadaan oletetusti korkeampia lääkeaine- ja Compound A- (haloalkeeni) pitoisuuksia verrattuna ihmisiin, koska inhaloitavat aineet imeytyvät pienillä jyrsijöillä oleellisesti paremmin kuin ihmisellä. Myös tärkeän haloalkeenien munuaistoksisuuteen liittyvän β -lysaasientsyymin aktiivisuus on kymmenen kertaa suurempi rotilla kuin ihmisellä.

Compound A:n pitoisuuksien on raportoitu suurenevan absorberin lämpötilan kohotessa, sevofluraanipitoisuutta nostettaessa sekä tuorekaasuvirtausta pienennettäessä. Compound A -pitoisuuden on todettu nousevan merkittävästi, kun hiilidioksidiabsorptioaine kuivuu. Kliinisessä tilanteessa anestesiakaasujen kierrossa korkeimmiksi Compound A -pitoisuuksiksi on todettu 15 ppm lapsilla ja 32 ppm aikuisilla, kun hiilidioksidiabsorptioaineena käytettiin natronkalkkia. Ihmisillä toksisuutta aiheuttava Compound A:n pitoisuuden taso ei ole selvillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

-

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sevofluraani on kemiallisesti stabiili. Mitattavaa hajoamista ei tapahdu voimakkaiden happojen tai korkean lämpötilan vaikutuksesta. Sevofluraani ei aiheuta korroosiota ruostumattomalle teräkselle, messingille, alumiinille, nikkeli- tai kromipäällysteiselle messingille, tai kuparia sisältäville metalliseoksille.

Kemiallinen hajoaminen voi johtua inhaloidun anestesia-aineen altistumisesta CO₂-absorbentille anestesiakoneen sisällä. Sevofluraanin hajoaminen on minimaalista ja hajoamistuotteita ei ole mitattavissa tai ne eivät ole toksisia, jos sevofluraania käytetään ohjeen mukaan tuoreen absorbentin kanssa. Sevofluraanin hajoaminen ja sen jälkeinen hajoamistuotteiden muodostuminen lisääntyvät absorberin lämpötilan kohotessa, hiilidioksidiabsorptioaineen (erityisesti kaliumhydroksidia sisältävän aineen) kuivuuessa, sevofluraanipitoisuutta nostettaessa ja tuorekaasuvirtausta pienennettäessä. Sevofluraanilla on kaksi alkaalisen hajoamisen reittiä. Ensimmäisessä hajoamisreitissä vety-fluoridin irtoamisen seurauksena syntyy pentafluori-isopropenylietyylietteriä (PIFE tai yleisemmin tunnettu Compound A:na). Sevofluraanin toista hajoamisreittiä tavataan vain kuivuneiden hiilidioksidiabsorberien yhteydessä ja se johtaa sevofluraanin hajoamiseen heksafluori-isopropanoliksi (HFIP) ja formaldehydiksi. HFIP on inaktiivinen, nopeasti glukuronisoituvaa aine, jolla ei ole genotoksisuutta ja jonka toksisuus on verrannollinen sevofluraanin toksisuuteen. Formaldehydiä syntyy normaalissa metaboliassa. Altistuminen erittäin kuivuneelle absorbentille voi aiheuttaa formaldehydin edelleen hajoamisen metanoliksi ja formiaatiksi (muurahaisapon suola). Korkeassa lämpötilassa formiaatti voi osaltaan edistää hiilimonoksidin muodostumista. Metanoli voi reagoida Compound A:n kanssa muodostaen metoksi-lisätuotteen, Compound B:n, josta puolestaan voi jatkoreaktioiden kautta muodostua Compound C, D ja E. Erittäin kuivuneitten, erityisesti kaliumhydroksidia sisältävien absorberien käytön yhteydessä voi ilmetä formaldehydin, metanolin, hiilimonoksidin ja Compound A:n muodostumista sekä myös mahdollisesti Compound A:n hajoamistuotteiden (Compound B, C ja D) muodostumista.

Compound A -pitoisuuden on todettu nousevan merkittävästi, kun hiilidioksidiabsorptioaineena käytettiin natronkalkkia. Kliinisessä tilanteessa anestesiakaasujen kierrossa korkeimmiksi Compound A -pitoisuuksiksi

on todettu 15 ppm lapsilla ja 32 ppm aikuisilla. Ihmisillä toksisuutta aiheuttava Compound A:n pitoisuuden taso ei ole selvillä.

Yhteisvaikutukset hiilidioksidiabsorptioaineen kanssa eivät ole ominaisia pelkästään sevofluraanille. Hajoamistuotteiden muodostuminen anestesiajärjestelmässä johtuu protonien vapautumisesta hiilihaposta voimakkaan emäksen (KOH ja/tai NaOH) läsnäollessa, jolloin muodostuu sevofluraanialkeeni (Compound A), samaan tapaan kuin halotaanista muodostuu 2-bromi-2-kloori-1,1-difluorietyyleeniä (BCDFE). Annostelun tai kliinisen käytännön muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä takaisinhengitysjärjestelmää. Compound A:n määrä on osoittautunut kliinisesti merkityksettömäksi, eikä kliinisissä tutkimuksissa ole todettu sivuvaikutuksia, jotka liittyisivät tähän kemialliseen aineeseen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

250 ml muovipullo (polyetyleeninaftalaatti).

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sevoranen annostelussa tulee käyttää sevofluraania varten kalibroitua erityishaihdutinta sekä täyttöjärjestelmää, jossa on Sevorange-erityishaihduttimeen sopiva avain tai jotakin muuta Sevorange-haihduttimeen sopivaa täyttöjärjestelmää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11870

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.1995/ 3.1.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

25.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sevorane 100 % inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sevofluran (fluormetyl-2,2,2-trifluor-1-[trifluormetyl]etyleter) 100 %.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsånga, vätska.

Beskrivning av preparatet:

Sevofluran är en klar, färglös vätska. Det är en halogenerad isopropylmetyleter.

Skydd mot nedbrytning av sevofluran orsakad av Lewissyra:

Minst 300 ppm vatten tillsätts som hämmare av Lewissyra. Inga andra hjälpämnen eller kemiska stabiliserare används.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av anestesi hos vuxna och barn. Sevorane är också lämpat för dagkirurgiskt bruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Premedicineringen ska väljas utgående från patientspecifika behov och anestesiläkarens bedömning.

Kirurgisk anestesi

Sevorane administreras med en specialförgasare som kalibrerats specifikt för sevofluran, så att den administrerade koncentrationen kan regleras noggrant.

Induktion

Doseringen är individuell och dosen bör titreras för att få till stånd önskad effekt med hänsyn till patientens ålder och kliniska status. Ett kortverkande barbiturat eller annat intravenöst induktionsmedel kan ges före inhalation av Sevorane. Induktion med Sevorane kan ges med syrgas eller tillsammans med en blandning av syrgas-lustgas. Kirurgisk anestesi uppnås vanligen inom knappa två minuter hos både barn och vuxna med en inhalation innehållande 5 % sevofluran. Sevoflurankoncentrationen kan ökas till 8 % vid induktion, men inga fördelar har påvisats jämfört med lägre koncentrationer.

Underhållsdosering

Kirurgisk anestesi kan upprätthållas med en koncentration på 0,5–3 % sevofluran med eller utan samtidig tillförsel av lustgas (se avsnitt 4.5, Lustgas).

Patientens ålder (år)	Sevofluran i syrgas	Sevofluran i 65 % N ₂ O/35 % O ₂
0–1 månad*	3,3 %	Ej bestämd
1–< 6 månader	3,0 %	Ej bestämd
6 månader–< 3 år	2,8 %	2,0 %**
3–12	2,5 %	Ej bestämd

Tabell 1. MAC-värden för sevofluran i olika åldersgrupper.		
Patientens ålder (år)	Sevofluran i syrgas	Sevofluran i 65 % N ₂ O/35 % O ₂
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

*Nyfödda, fullgångna foster. MAC-värden för prematurer har inte fastställts.

**För barn i åldern 1–< 3 år har 60 % N₂O/40 % O₂ använts.

Uppvaknande

Uppvaknandet sker i allmänhet snabbt efter Sevofluran-anestesi. Patienterna kan därför behöva postoperativ smärtlindring i ett tidigt skede.

Äldre

MAC-värdet (lägsta alveolära koncentration) minskar med stigande ålder. Den genomsnittliga koncentrationen av sevofluran som behövs för att uppnå MAC hos en 80-åring är ungefär 50 % av den som krävs hos en 20-åring.

Pediatrik population

Se Tabell 1 för MAC-värden för pediatrika patienter i olika åldrar.

4.3 Kontraindikationer

Sevofluran ska inte användas hos patienter med konstaterad malign hypertermi eller ärftlig benägenhet för malign hypertermi.

Sevofluran ska inte användas hos patienter med känd överkänslighet för sevofluran eller andra halogenerade inhalationsanestetika (t.ex. patienter med tidigare leverfunktionsstörning, feber eller leukocytos av okänd orsak efter anestesi med något av dessa ämnen).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Sevofluran kan orsaka respiratorisk depression, som kan förstärkas av premedicinering eller andra medel som orsakar respiratorisk depression. Andningen ska övervakas och vid behov assisteras.

Sevofluran ska endast administreras av personal som fått specialutbildning. Utrustning för upprätthållande av fria luftvägar, assisterad ventilation eller kontrollerad ventilation samt syrgastillförsel och återställande av cirkulationen måste finnas omedelbart tillgänglig.

Koncentrationen av sevofluran som administreras med förgasaren måste vara exakt känd. Eftersom anestesigaser skiljer sig åt med avseende på fysikaliska egenskaper får Sevofluran endast administreras med specialförgasare som är specifikt kalibrerade för sevofluran. Den generella anestesin måste individanpassas baserat på hur patienten svarar. Hypotension och respiratorisk depression ökar i takt med att anestesin blir djupare. Vid användning av höga sevoflurankoncentrationer bör det säkerställas att de kan monitoreras med den utrustning som används.

Enstaka fall av QT-förlängning, i mycket sällsynta fall associerade med torsades de pointes (som i undantagsfall hade dödlig utgång), har rapporterats. Administrering av sevofluran ska ske med försiktighet till patienter som är disponerade för förlängd QT-tid.

Enstaka fall av ventrikulär arythmi har rapporterats hos barn med Pompes sjukdom.

Försiktighet bör iaktas vid generell anestesi, även vid användning av sevofluran, om patienten har någon mitokondriell sjukdom.

Leverrelaterade tillstånd

Mycket sällsynta fall av lindrig, medelsvår och svår postoperativ leverinsufficiens eller hepatit, i vissa fall förenad med ikterus, har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Klinisk bedömning bör göras vid användning av sevofluran om patienten har en underliggande leversjukdom eller samtidigt får behandling med läkemedel som orsakar leverinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Patienter som upprepade gånger och med relativt täta intervall (< 3 månaders intervall) exponeras för halogenerade kolväten, t.ex. sevofluran, kan ha en ökad risk för leverskador.

Malign hypertermi

Hos känsliga patienter kan potenta inhalationsanestetika utlösa ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen, vilket ökar behovet av syrgas kraftigt och orsakar det kliniska tillstånd som kallas malign hypertermi. De kliniska symtomen är hyperkapni, som kan inkludera muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och/eller instabilt blodtryck. Vissa av dessa ospecifika symtom kan också uppträda under lätt anestesi, akut hypoxi, hyperkapni eller hypovolemi.

Ett fall av malign hypertermi har rapporterats i kliniska prövningar, och efter godkännandet för försäljning har fler rapporter inkommit. En del av dessa fall hade dödlig utgång.

Behandling innefattar utsättande av den utlösande faktorn (t.ex. sevofluran), tillförsel av dantrolen intravenöst samt annan nödvändig understödande behandling. Sådan behandling inkluderar kraftfulla åtgärder såsom återställande av normal kroppstemperatur, respiratoriskt stöd och cirkulationsstöd samt hantering av elektrolyt- och syra-basbalansen. Njursvikt kan uppträda senare varför särskild uppmärksamhet bör fästas vid att följa och upprätthålla urinflödet.

Perioperativ hyperkalemi

Användning av inhalationsanestetika har i sällsynta fall associerats med förhöjningar av kaliumnivåerna i serum, vilket under den postoperativa perioden resulterat i arytmier och dödsfall hos pediatrika patienter. Patienter med latent såväl som aktiv neuromuskulär sjukdom (särskilt Duchennes muskeldystrofi) verkar vara mest mottagliga för dessa störningar. Samtidig användning av suxametonium har förekommit i flertalet av dessa fall, dock inte i alla. Dessa patienter uppvisade också en ökning av kreatinkinasnivåerna i serum och, i vissa fall, urinförändringar som tydde på myoglobiniuri. Trots sjukdomsbildens likhet med malign hypertermi visade ingen av dessa patienter tecken eller 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.

Allmänt

Vid underhållsanestesi orsakar ökade koncentrationer av sevofluran en dosberoende sänkning av blodtrycket. Kraftig sänkning av blodtrycket kan vara relaterat till anestesidjupet och kan vid sådana tillfällen korrigeras genom reduktion av den inandade koncentrationen sevofluran.

Särskild försiktighet bör iaktas i valet av dos om patienten har hypovolemi, hypotension eller någon annan hemodynamisk svikt, t.ex. på grund av annan samtidig medicinering.

Liksom vid användning av andra anestetika är upprätthållande av den hemodynamiska stabiliteten viktig för att undvika myokardischemi hos patienter med kranskärlssjukdom.

Återhämtningen efter generell anestesi ska noggrant fastställas innan patienten tillåts lämna uppvakningsavdelningen.

Patienten återfår vanligen medvetandet inom några minuter efter avslutad administrering av sevofluran. Läkemedlets påverkan på de intellektuella funktionerna under två till tre dagar efter anestesi har dock inte studerats.

Liksom med andra anestetika kan mindre förändringar i patientens sinnesstämning kvarstå under flera dagar efter administrering av preparatet. Patienten bör uppmärksammas på att förmågan att utföra uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom att köra ett motorfordon eller hantera en farlig maskin, kan vara nedsatt under en längre tid efter att man fått generell anestesi (se avsnitt 4.7).

Utbyte av uttorkad CO₂-absorber

Sällsynta fall av extrem värmeutveckling, rökutveckling eller brand i anesthesiapparaten har rapporterats när sevofluran använts tillsammans med uttorkad CO₂-absorber (särskilt sådan som innehåller kaliumhydroxid). En ovanligt långsam ökning eller oväntad minskning av den inandade sevoflurankoncentrationen jämfört med den inställda förgasardosen kan bero på en ökad värmeutveckling i CO₂-absorberkärlet.

Ett torrt gasflöde under en längre tid kan leda till att CO₂-absorbermassan blir uttorkad, vilket orsakar en exoterm reaktion, nedbrytning av sevofluran och ökad mängd nedbrytningsprodukter. Nedbrytningsprodukter av sevofluran (metanol, formaldehyd, kolmonoxid samt Compound A, B, C och D) observerades i cirkulationssystemet i en experimentell modell av en anesthesiapparat när uttorkad CO₂-absorber och en hög sevoflurankoncentration (8 %) användes under en lång tidsperiod (≥ 2 timmar). De koncentrationer av formaldehyd som uppmättes i anesthesiapparatens cirkulationssystem då absorberkristaller innehållande natriumhydroxid användes motsvarar de nivåer som man vet kan orsaka lindrig luftvägsirritation. Den kliniska relevansen beträffande de nedbrytningsprodukter som sågs i denna extrema experimentella modell är okänd.

Om CO₂-absorbermassan misstänks vara uttorkad bör absorbern bytas ut innan sevofluran administreras. CO₂-absorbermassans färgindikator har inte nödvändigtvis ändrat färg även om absorbermassan blivit uttorkad. Därför ska frånvaron av en tydligt urskiljbar färgförändring inte tas som en bekräftelse på tillräcklig fukthalt. CO₂-absorbermassan ska bytas ut med jämna mellanrum oavsett vad färgindikatorn visar.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom antalet patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 132,6 mikromol/l) som studerats är få, är säkerheten vid sevofluranadministrering ännu inte fullt fastställd i denna grupp. Sevofluran bör därför användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Neurokirurgi

Hos patienter med risk för förhöjt intrakraniellt tryck bör sevofluran administreras med försiktighet. Hos patienter i denna riskgrupp ska administreringen av sevofluran kombineras med åtgärder som sänker det intrakraniella trycket, såsom hyperventilering.

Krampanfall

Sällsynta fall av kramper har rapporterats i samband med sevoflurananvändning.

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall hos såväl barn och unga vuxna som hos äldre vuxna med eller utan predisponerande riskfaktorer. Klinisk bedömning är nödvändig innan sevofluran används hos patienter med risk för kramper. Hos barn bör anestesidjupet begränsas. Med hjälp av EEG-uppföljning kan sevoflurandosen eventuellt optimeras och utveckling av krampaktivitet undvikas hos patienter med predisponering för krampanfall (se avsnitt 4.4 – Pediatrik population).

Pediatrik population

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall. Många av dessa har inträffat hos barn och unga vuxna med början från två månaders ålder, där flertalet inte hade några predisponerande riskfaktorer. Klinisk

bedömning får avgöra om sevofluran kan användas hos patienter som kan riskera att få kramper (se avsnitt 4.4 – Krampanfall).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Betasympatomimetika, såsom isoprenalin, och alfa- och betasympatomimetika, såsom adrenalin och noradrenalin, bör användas med försiktighet under narkos med sevofluran, eftersom samtidig användning kan leda till ventrikulär arytmi.

Icke-selektiva MAO-hämmare: Risk finns för hypertensiv kris under operation. Det rekommenderas i allmänhet att läkemedelsbehandlingen avslutas 2 veckor före operation.

Sevofluran kan orsaka påtaglig hypotension hos patienter som behandlas med kalciumantagonister, särskilt dihydropyridinderivat.

Försiktighet ska iakttas då kalciumantagonister används samtidigt med inhalationsanestetika, på grund av risken för en negativ inotrop effekt.

Samtidig användning av suxametonium med inhalationsanestetika har associerats med sällsynta ökning av serumhalten av kalium. Dessa ökning har postoperativt resulterat i arytmier och död hos pediatrika patienter.

Sevofluran har visats vara effektivt och säkert när det i samband med operation administreras samtidigt med olika läkemedel, såsom centralnervöst verkande läkemedel, muskelrelaxantia, antibiotika inklusive aminoglykosider, hormoner, blodprodukter och kardiovaskulära läkemedel inklusive adrenalin.

Adrenalin

Sevofluran liknar isofluran vad gäller sensitisering av myokardiet för den arytmogena effekten av exogent administrerat adrenalin.

Indirekt verkande sympatomimetika

Vid samtidig användning av sevofluran och indirekt verkande sympatomimetika (amfetamin, efedrin) finns risk för akut hypertension.

Betablockerare

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

Verapamil

Atrioventrikulära retledningsrubbningar har observerats när verapamil och sevofluran administrerats samtidigt.

CYP2E1-inducerare

Läkemedel och föreningar som ökar aktiviteten hos 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 förstärka de hepatotoxiska effekterna av isoniazid.

Johannesört

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

Barbiturater

Sevofluran kan användas samtidigt med barbiturater i enlighet med allmän kirurgisk praxis.

Bensodiazepiner och opioider

Bensodiazepiner och opioider antas minska MAC-värdet för sevofluran på samma sätt som med andra inhalationsanestetika. Sevofluran kan användas samtidigt med bensodiazepiner och opioider i enlighet med allmän kirurgisk praxis.

Opioider såsom alfentanil och sufentanil kan, när de kombineras med sevofluran, leda till en sänkning av hjärtfrekvens och blodtryck samt orsaka respiratorisk depression.

Lustgas

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

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Liksom andra inhalationsanestetika påverkar sevofluran både intensiteten och durationen av effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia. När sevofluran kombineras med alfentanil och lustgas potentierar det effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia (pankuronium, vekuronium eller atrakurium). Dossänkningarna för dessa muskelrelaxantia när de administreras tillsammans med sevofluran är liknande de som krävs tillsammans med isofluran. Sevoflurans effekt på suxametonium och på den depolariserande neuromuskulära blockad som suxametonium orsakar har inte studerats.

Minskningen av dosen av muskelrelaxantia vid anesthesiinduktion kan resultera i en fördröjning av insättande av förhållanden som är lämpliga för intubering, eller ge en otillräcklig muskelrelaxering, eftersom potentiering av effekten av de neuromuskulära blockerarna ses några minuter efter påbörjad sevofluranadministrering.

Bland icke-depolariserande muskelrelaxantia har interaktioner med vekuronium, pankuronium och atrakurium studerats. I frånvaro av specifika riktlinjer rekommenderas följande dosering: 1) minska inte dosen av icke-depolariserande muskelrelaxantia vid induktion, så att förhållanden som är lämpliga för intubering kan uppnås, 2) vid underhåll av anesthesi finns det sannolikt skäl att använda en lägre dos av icke-depolariserande muskelrelaxantia jämfört med den vid lustgas-opioidanesthesi. Administrering av ytterligare doser av muskelrelaxantia bör baseras på muskelsvar vid nervstimulering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I reproduktionstoxikologiska djurstudier (på råttor och kanin) har ingen ökning av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen konstaterats vid doser ≤ 1 MAC. Adekvata och välkontrollerade studier av användning av Sevofluran under graviditet saknas, och därför får preparatet användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Förlossning

Användning av sevofluran har i en klinisk prövning visats vara säkert för modern och barnet vid anesthesi under kejsarsnitt. Säkerheten av sevofluran har inte undersökts med avseende på födslovräkar och vaginal förlossning.

Liksom andra inhalationspreparat har sevofluran en relaxerande effekt på livmodermuskeln och kan orsaka risk för livmoderblödning. Klinisk bedömning bör beaktas vid användning av sevofluran under obstetrisk anesthesi.

Amning

Det är okänt om sevofluran eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Försiktighet ska iakttas om sevofluran ges till ammande kvinnor. På grund av avsaknad av dokumenterad erfarenhet av sevoflurananvändning under amning ska ammande kvinnor avrådas från att amma under 48 timmar efter administrering av sevofluran och uppmanas att kassera mjölk som producerats under denna tid.

Fertilitet

Ingen försämring av fertiliteten har observerats med sevofluran i doser om högst 1 MAC i reproduktionstoxikologiska djurstudier på råttor och kanin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör uppmanas att iakttä försiktighet i uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, exempelvis att hantera maskiner, eftersom reaktionsförmågan kan vara nedsatt efter anestesi (se avsnitt 4.4). Patienterna bör inte köra bil efter anestesi med Sevofluran förrän anestesiläkaren har gett sitt tillstånd till detta.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Sevofluran kan i likhet med andra potenta inhalationsanestetika förorsaka dosberoende kardiorespiratorisk depression. De flesta biverkningarna är lindriga till medelsvåra samt övergående. Illamående, kräkningar och förvirring (delirium) har observerats postoperativt, vilket är vanliga följder av operationer och anestesi och kan bero på inhalationsanestetikumet, andra läkemedel som administrerats pre- eller postoperativt samt på patientens reaktion på det kirurgiska ingreppet.

De vanligast rapporterade biverkningarna är följande:

Vuxna: illamående, kräkningar och hypotension;
äldre: hypotension, illamående och bradykardi; och
barn: illamående, kräkningar, agitation och hosta.

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar med sevofluran, och som bedömts ha åtminstone ett möjligt orsakssamband med sevofluran, presenteras i enlighet med MedDRA-organsystemet i tabellen nedan. Följande frekvensgruppering används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); mycket sällsynta ($< 1/10.000$), inklusive enstaka rapporter.

Biverkningarna som rapporterats efter godkännandet för försäljning har rapporterats spontant. Biverkningsrapporterna görs på frivillig basis och populationens storlek är okänd. Därför är det inte alltid möjligt att utgående från rapporterna göra en tillförlitlig uppskattning av respektive biverknings frekvens eller utreda om det finns ett orsakssamband mellan biverkningen och exponeringen för läkemedlet. Typen, allvarlighetsgraden och frekvensen av biverkningarna hos patienter som fick sevofluran var jämförbara med biverkningarna hos de patienter som fick jämförelseläkemedel.

Biverkningar som observerats i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning

Summering av de vanligaste biverkningarna av sevofluran i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning		
Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ¹ Anafylaktoid reaktion Överkänslighetsreaktion ¹
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnighet Yrsel Huvudvärk

Summering av de vanligaste biverkningarna av sevofluran i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning		
Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Kramper ^{2, 3} Dystoni
Hjärtat	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Bradykardi Takykardi Fullständigt atrioventrikulärt block Hjärtstillestånd ⁴ Förlängning av QT-intervallet (torsades de pointes)
Blodkärl	Mycket vanliga Vanliga	Hypotension Hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens	Hosta Andningsbesvär Laryngospasm Bronkospasm Dyspné ¹ Väsande andning ¹
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga	Illamående Kräkningar Ökad salivbildning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit ^{1, 2} Leversvikt ^{1, 2} Levernekros ^{1, 2}
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Kontaktexem ¹ Pruritus Utslag ¹ Ansiktssvullnad ¹ Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Ingen känd frekvens	Frossa Feber Obehag i bröstet ¹ Malign hypertermi ^{1, 2}
Undersökningar	Vanliga	Avvikande blodglukos Avvikande leverfunktionsprover ⁵ Avvikande antal vita blodkroppar Förhöjd fluorkoncentration i blodet ¹
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Hypotermi

¹Se avsnitt 4.8 – Beskrivning av utvalda biverkningar

²Se avsnitt 4.4.

³Se avsnitt 4.8 – Pediatrik population

⁴Det finns ett fåtal rapporter efter godkännandet för försäljning om hjärtstillestånd i samband med sevoflurananvändning.

⁵Enstaka fall av övergående förändringar i leverfunktionsprover rapporterades vid användning av sevofluran och jämförelseläkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Övergående förhöjningar av serumhalterna av oorganisk fluorid kan inträffa under och efter anestesi med sevofluran. Dessa koncentrationer når i allmänhet sin topp inom två timmar efter avslutad anestesi och återgår till preoperativa nivåer inom 48 timmar. I kliniska provningar var förhöjda koncentrationer av fluorid inte förknippade med försämrad njurfunktion.

Det finns ett fåtal rapporter om postoperativ hepatit. Det har även förekommit sällsynta rapporter om leversvikt och levernekros i samband med användning av potenta inhalationsanestetika, inklusive sevofluran, efter godkännandet för försäljning. Den faktiska incidensen och sambandet med användning av sevofluran kan dock inte med säkerhet fastställas (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner (inklusive kontaktdermatit, utslag, dyspné, väsande andning, obehag i bröstet, ansiktssvullnad eller anafylaktisk reaktion) har rapporterats i sällsynta fall, särskilt i samband med långvarig yrkesmässig exponering för inhalationsanestetika, inklusive sevofluran.

Potenta inhalationsanestetika kan hos känsliga individer utlösa ett hypermetabolt tillstånd i skelettmuskulaturen, vilket leder till ökad syreförbrukning och malign hypertermi (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall. Många av dessa har inträffat hos barn och unga vuxna med början från två månaders ålder, där flertalet inte hade några predisponerande riskfaktorer. Klinisk bedömning får avgöra om sevofluran kan användas hos 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

I händelse av överdosering bör följande åtgärder vidtas: Avbryt tillförseln av sevofluran, skapa 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

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

Återställning av kognitiva funktioner och rörelsekoordination efter anestesi har utvärderats i jämförelse med andra anestetika genom interimanalys av data från kliniska studier. Patienter som fått sevofluran uppfyllde signifikant tidigare kriterierna för att få flyttas från uppvakningsavdelningen till bäddavdelning än patienterna i referensgrupperna.

Kardiovaskulära effekter

Liksom alla inhalationsanestetika orsakar sevofluran en dosberoende minskning av den kardiovaskulära funktionen.

Effekter på centrala nervsystemet

Inga tecken på epileptiska anfall konstaterades under det kliniska utvecklingsprogrammet. Sevofluran stimulerar inte det sympatiska nervsystemet. Sevoflurans effekt på det intrakraniella trycket är ringa, och hjärnblodkärlens reaktionsförmåga med avseende på koldioxid består.

Barn

I vissa publicerade studier på barn har kognitiva störningar observerats efter upprepad eller långvarig exponering för anestetika i ett tidigt stadium av livet. Dessa studier har betydande begränsningar, och det är inte klart om de observerade effekterna berodde på administreringen av anestetika/sedativa eller på andra faktorer, såsom operationen eller den underliggande sjukdomen. Observationerna i fråga har inte heller bekräftats i nyare publicerade registerstudier.

Publicerade djurstudier av ett antal anestetika/sedativa har rapporterat biverkningar på hjärnans utveckling under ett tidigt stadium av livet (se avsnitt 5.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eftersom sevofluran har låg löslighet i blod ökar alveolarkoncentrationen snabbt vid induktion och minskar snabbt vid utsättandet av inhalationsanestesimedlet. Detta har visats i en klinisk studie där inandad koncentration och end-tidal-koncentration (F_I och F_A) av halogenerade anestetika mättes. F_A/F_I -värdet (wash-in) vid 30 minuter var 0,85 för sevofluran och 0,73 för isofluran. Wash-in-skedet var snabbare för sevofluran än för isofluran i alla situationer. F_A/F_{AO} -värdet (wash-out) vid 5 minuter var 0,15 för sevofluran och 0,22 för isofluran.

Den snabba och omfattande lungeliminationen av sevofluran minimerar den mängd som finns tillgänglig för metabolism. Metabolismen av sevofluran induceras inte av barbiturater. Hos människa metaboliseras < 5 % av absorberat sevofluran i levern via cytokrom P450 2E1-enzymet till hexafluorisopropanol (HFIP), vilket resulterar i frisättning av oorganiskt fluor och koldioxid (eller ett fragment av föreningen innehållande en kolatom). HFIP konjugeras därefter snabbt med glukuronsyra och utsöndras i urinen. Sevofluran har inte konstaterats ha andra metabolismvägar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från hundstudier tyder på att sevofluran inte förorsakar coronary steal-syndrom eller förvärrar myokardiell ischemi.

Djurstudier har visat att lever- och njurcirkulationen bibehålls väl under anestesi med sevofluran.

Sevofluran minskar den cerebrala metaboliseringshastigheten för syrgas ($CMRO_2$) på analogt sätt med vad som ses med isofluran. Cirka 50 % reduktion av $CMRO_2$ har observerats vid koncentrationer som närmar sig MAC-värdet 2,0. Djurstudier har visat att sevofluran inte har någon signifikant effekt på den cerebrala genombloodningen.

Hos djur minskar sevofluran signifikant den elektroencefalografiska aktiviteten (EEG) på samma sätt som ekvipotenta doser av isofluran gör. Inga tecken på epileptiform aktivitet under normokapni eller hypokapni i samband med sevoflurananestesi har observerats. Under sevoflurananestesi förekommer inte anfallsliknande EEG-aktivitet framkallad av rytmiska audiodestimuli under hypokapni, vilket har beskrivits i samband med enflurananestesi.

I publicerade djurstudier (inklusive studier på primater) med doser som resulterat i lätt till medeldjup anestesi konstaterades att användning av anestesimedel under perioden då hjärnan har snabb tillväxt eller under synaptogenesen resulterar i celldöd i hjärnor som befinner sig i en tillväxtperiod. Celldöden kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är inte klarlagd.

Compound A är en nedbrytningsprodukt av sevofluran. I en studie fick Sprague-Dawley-råttor inhalera den i ett öppet system (25, 50, 100 eller 200 ppm). Kontrollindividerna gavs ren luft. Vid 114 ppm uppträdde reversibla förändringar i urin och andra kliniska parametrar som tydde på förändringar i njurfunktionen. Alla histologiska förändringar var reversibla.

Hos gnagare blir koncentrationerna av läkemedlet och Compound A (haloalken) sannolikt högre än hos människa, eftersom inhalationsmedel absorberas väsentligt bättre hos små gnagare än hos människa. Även aktiviteten hos det viktiga enzymet β -lyas, som är associerat med njurtoxicitet relaterad till haloalkener, är tio gånger högre hos råttor än hos människa.

Koncentrationerna av Compound A har rapporterats öka med stigande absorbertemperatur, ökad koncentration av sevofluran samt minskat flöde av färskgas. Koncentrationen av Compound A har konstaterats öka signifikant när koldioxidabsorptionsmassan torkar. De högsta koncentrationerna av Compound A som konstaterats i anestesigasernas cirkulation i en klinisk situation var 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna, när natronkalk användes som koldioxidabsorptionsmassa. Koncentrationen av Compound A som orsakar toxicitet hos människa har inte klarlagts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

-

6.2 Inkompatibiliteter

Sevofluran är kemiskt stabilt. Ingen detekterbar nedbrytning sker när sevofluran utsätts för starka syror eller hög temperatur. Sevofluran är inte korrosivt i kontakt med rostfritt stål, mässing, aluminium, nickelbeklädd mässing, krombeklädd mässing eller legeringar innehållande koppar.

Kemisk nedbrytning kan uppstå när ett inhalationsanestetikum exponeras för en CO_2 -absorber i en anesthesiapparat. Nedbrytningen av sevofluran är minimal och nedbrytningsprodukterna är inte detekterbara och inte heller toxiska när sevofluran används enligt anvisningarna med färsk absorber. Nedbrytningen av sevofluran och det därpå följande bildandet av nedbrytningsprodukter ökar med stigande absorbertemperatur, vid användning av uttorkad koldioxidabsorptionsmassa (särskilt kaliumhydroxid innehållande absorptionsmassa) eller vid ökad sevoflurankoncentration och ett minskat färskgasflöde. Sevofluran kan genomgå alkalisk nedbrytning via två nedbrytningsvägar. Den ena vägen innebär en förlust av vätefluorid och därigenom bildas pentafluoroisopropenyletyler (PIFE, mer känd som Compound A). Den andra nedbrytningsvägen är endast aktuell i samband med uttorkad koldioxidabsorptionsmassa och leder till nedbrytning av sevofluran till hexafluoroisopropanol (HFIP) och formaldehyd. HFIP är inaktivt, icke-genotoxiskt, det genomgår snabb glukuronidering och har en toxicitet som är jämförbar med sevofluran. Formaldehyd bildas vid normala metabola processer. Vid exponering för kraftigt uttorkad absorptionsmassa kan formaldehyd ytterligare brytas ned till metanol och formiat (ett salt av myrsyra). Formiat kan bidra till bildandet av kolmonoxid vid höga temperaturer. Metanol kan reagera med Compound A och bilda en metoxi-tilläggsprodukt, Compound B. Via fortsatta reaktioner kan därefter Compound C, D och E bildas från Compound B. I samband med användning av kraftigt uttorkad absorptionsmassa, särskilt om den innehåller

kaliumhydroxid, kan det bildas formaldehyd, metanol, kolmonoxid, Compound A och möjligen också dess nedbrytningsprodukter Compound B, C och D.

Koncentrationen av Compound A har konstaterats öka signifikant när natronkalk användes som koldioxidabsorptionsmassa. De högsta koncentrationerna av Compound A som konstaterats i anestesigasernas cirkulation i en klinisk situation var 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna. Koncentrationen av Compound A som orsakar toxicitet hos människa har inte klarlagts.

Interaktioner med koldioxidabsorptionsmassa är inte typiska endast för sevofluran. Bildandet av nedbrytningsprodukter i anestesisystemet beror på att protoner frigörs från kolsyra i närvaro av en stark bas (KOH och/eller NaOH). Då bildas en sevofluranalken (Compound A), på samma sätt som 2-brom-2-klor-1,1-difluoretylen (BCDFE) bildas från halotan. Dosjustering eller ändrad klinisk praxis är inte nödvändigt vid användning av ett återandningssystem. Mängden Compound A har visat sig vara kliniskt irrelevant, och i kliniska prövningar har inte heller några biverkningar som skulle vara relaterade till detta kemiska ämne konstaterats.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastflaska (polyetennaftalat) 250 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sevorane ska administreras via en specialförgasare som kalibrerats speciellt för sevofluran och med användning av ett påfyllningssystem med en nyckel som utformats för Sevorane specialförgasare eller andra lämpliga påfyllningssystem för Sevorane förgasare.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11870

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.6.1995/3.1.2001

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2020