

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevofluran Baxter 100 %, inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sevofluraani 100 %

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ei ole

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste.

Kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yleisanestesian induktio ja ylläpito aikuisilla ja lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Esilääkitys on valittava potilaan yksilöllisen tarpeen ja anestesiologin harkinnan mukaan.

Kirurginen anestesia

Anestesian aikana höyrystimen avulla annosteltavan sevofluraanin pitoisuus on oltava tiedossa. Tämä onnistuu käyttämällä höyrystintä, joka on kalibroitu nimenomaan sevofluraanin käyttöä varten.

Anestesian induktio

Annos pitää säätää yksilöllisesti halutun vasteen saavuttamiseksi potilaan iän ja kliinisen tilan mukaan.

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

Sevofluraania käytettäessä anestesia voidaan indusoida inhaloimalla 0,5–1,0 % sevofluraania hapen (O₂) tai hapen ja typpioksiduulin (N₂O) kanssa siten, että 0,5–1,0 % sevofluraania lisätään asteittain enintään 8 %:n pitoisuuteen asti aikuisilla ja lapsilla, kunnes haluttu anestesian syvyys saavutetaan.

Aikuisilla kirurginen anestesiatiila saavutetaan tavallisesti alle kahdessa minuutissa, kun inhaloitu sevofluraanipitoisuus on enintään 5 %. Lapsilla kirurginen anestesiatiila saavutetaan tavallisesti alle kahdessa minuutissa, kun inhaloitu sevofluraanipitoisuus on enintään 7 %.

Anestesian ylläpito

Kirurgiassa riittävää anestesiaa voidaan ylläpitää inhaloimalla 0,5–3 % sevofluraania hapessa joko samanaikaisesti yhdessä typpioksiduulin (N₂O) kanssa tai ilman sitä.

Taulukko 1		
Iän vaikutus sevofluraanin MAC-pitoisuuteen aikuisilla ja lapsilla		
Potilaan ikä	Sevofluraanipitoisuus (%) hapessa	Sevofluraanipitoisuus (%) seoksessa 65 % N₂O/35 % O₂
0–1 kuukautta *	3,3	
1 – < 6 kuukautta	3,0	
6 kuukautta – < 3 vuotta	2,8	2,0 **
3–12 vuotta	2,5	
25 vuotta	2,6	1,4
40 vuotta	2,1	1,1
60 vuotta	1,7	0,9
80 vuotta	1,4	0,7

* Vastasyntyneet ovat täysiaikaisia. Keskoksten MAC-arvoja ei ole määritetty.

** 1 – < 3 vuotiailla lapsipotilailla käytettiin 60 % N₂O/40 % O₂

Herääminen

Herääminen sevofluraanianestesiasta on yleensä nopeata. Potilaat voivat siksi tarvita postoperatiivista kivunlievitystä varhaisessa vaiheessa.

Iäkkäät

MAC-arvot pienenevät iän myötä. Keskimääräinen sevofluraanipitoisuus, jolla saavutetaan MAC 80-vuotiaalla on noin 50 % 20-vuotiaan tarvitsemasta pitoisuudesta.

Pediatriset potilaat

Kun sevofluraania käytetään hapessa samanaikaisesti typpioksiduulin kanssa tai ilman, katso lapsipotilaiden MAC-arvot iän mukaan taulukosta 1.

4.3 Vasta-aiheet

Sevofluraania ei pidä käyttää potilailla, jotka ovat tai joiden epäillään olevan yliherkkiä sevofluraanille tai muille halogenoiduille anesteeteille (esim. jos potilaalla on esiintynyt jollakin näillä aineilla annetun anestesian jälkeen maksan toimintahäiriötä, kuumetta tai leukosytoosia, joiden syy ei ole tiedossa).

Sevofluraania ei saa käyttää potilaille, joilla on aiemmin vahvistettu halogenoidusta inhalatioanesteetista johtunut hepatiitti tai selittämätön keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, johon on liittynyt keltaisuutta, kuumetta ja eosinofilia.

Sevofluraania ei pidä käyttää potilailla, joilla on todettu pahanlaatuinen kuume (maligni hypertermia) tai sille epäilty geneettinen herkkyys.

Sevofluraanin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla yleisanestesia on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sevofluraania saa antaa vain sellainen henkilö, jolla on koulutus yleisanestesian antoon. Välineiden ja valmiuksien ilmatien avoinna pitämiseen, mekaaniseen hengitystukeen, hapen rikastamiseen ja verenkierron elvytykseen on oltava välittömästi saatavilla. Kaikkien sevofluraanipotilaiden sydänsähkökäyrää (EKG:tä), verenpainetta, happisaturaatiota ja ulos tulevan hiilidioksidin (CO₂:n) määrää on tarkkailtava jatkuvasti.

Anestesian aikana höyrystimen avulla annostellun sevofluraanin pitoisuus täytyy tietää tarkasti. Koska haihtuvien anesteettien fysikaaliset ominaisuudet vaihtelevat, voidaan käyttää vain höyrystimä, jotka on kalibroitu nimenomaan sevofluraanin käyttöä varten.

Yleisanestesian anto on muokattava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan. Hypotensio ja hengityslama lisääntyvät, kun anestesia syvenee.

Anestesian ylläpidon aikana sevofluraanipitoisuuden lisääminen alentaa verenpainetta annoksen suuruuden mukaan. Liiallinen verenpaineen lasku voi liittyä anestesian syvyyteen ja se voidaan korjata vähentämällä sisään hengitettävää sevofluraanipitoisuutta. Koska sevofluraani on liukenematon vereen, hemodynaamisia muutoksia voi esiintyä nopeammin kuin joillakin muilla haihtuvilla anesteeteilla. Anestesiasta toipumista on seurattava tarkoin, ennen kuin potilaat saavat lähteä heräämöstä.

Sevofluraanianestesiasta toipuminen on yleensä nopeaa, minkä vuoksi potilaat saattavat tarvita varhaista leikkauksen jälkeistä kivunlievitystä.

Vaikka potilas yleensä palaa tajuihinsa muutamassa minuutissa sevofluraanin käytön jälkeen, lääkeaineen vaikutusta älyllisiin toimintoihin 2–3 vuorokauden ajan anestesian jälkeen ei ole tutkittu. Kuten muidenkin anesteettien kohdalla, potilaalla voi esiintyä lievää mielialan vaihtelua useiden päivien ajan valmisteen käytön jälkeen (ks. kohta 4.7).

Sepelvaltimotautipotilaat

Kuten kaikilla anesteeteilla, hemodynaamisen tasapainon ylläpitäminen on tärkeää, jotta vältetään sydänlihaskemia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Synnytyspotilaat

Synnytysanestesiassa on noudatettava varovaisuutta sevofluraanin kohtua relaksoivan vaikutuksen ja kohtuverenvuodon lisääntymisen takia (ks. kohta 4.6).

Neurokirurgia

Jos potilaalla on kallonsisäisen paineen nousun riski, sevofluraania on annettava varovaisesti, ja käytettävä kallonsisäistä painetta alentavia toimenpiteitä kuten hyperventilaatiota.

Kouristukset

Sevofluraanin käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina kouristuksia.

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia lapsilla ja nuorilla sekä myös aikuisilla, joilla joko oli tai ei ollut altistavia tekijöitä. Kliininen harkinta on tarpeen, ennen kuin sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus. Lasten anestesian syvyyttä tulisi rajoittaa. EEG saattaa mahdollistaa sevofluraaniannoksen

optimoinnin ja auttaa välttämään kohtausaktiiviteetin kehittymisen potilailla, joilla on kouristuskohtauksille altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4 - Pediatriset potilaat)

Munuaistoiminnan vaurio

Vaikka hitaalla virtausnopeudella tehdyistä kliinisistä vertailututkimuksista on vain rajallisesti tietoa, potilas- ja eläinkokeiden löydökset osoittavat munuaisvaurion olevan mahdollinen. Tämän oletetaan johtuvan Compound A:sta. Eläin- ja ihmiskokeet osoittavat, että sevofluraanin antamiseen yli 2 MAC-tuntia tuorekaasuvirtausnopeudella < 2 l/min saattaa liittyä proteiiniuriaa ja glukosuriaa. Katso myös kohta 5.1.

Compound A:n pitoisuutta, jossa kliinistä nefrotoksisuutta voidaan odottaa esiintyvän, ei ole määritetty. Kaikki tekijät, jotka altistavat ihmistä Compound A:lle, erityisesti altistusaika, tuorekaasuvirtausnopeus ja sevofluraanin pitoisuus, tulee ottaa huomioon.

Sisäänhengitettävä sevofluraanipitoisuus ja tuorekaasuvirtausnopeus täytyy säätää niin, että altistus Compound A:lle pidetään mahdollisimman vähäisenä. Altistus sevofluraanille ei saa ylittää 2 MAC-tuntia virtausnopeudella < 2 l/min. Tuorekaasuvirtausnopeutta < 1 l/min ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Sevofluraania täytyy annostella varovaisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR \leq 60 ml/min), ja munuaisten toimintaa on seurattava leikkauksen jälkeen.

Maksasairaudet

Hyvin harvinaisina tapauksina on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen leikkauksen jälkeisiä lieviä, kohtalaisia tai vakavia maksan toimintahäiriötä tai hepatiittia (johon voi liittyä keltatautia). Kliininen harkinta on tarpeen, kun sevofluraania annetaan potilaille, joilla on maksavaivoja tai jotka saavat sellaista lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriötä. Jos potilaalla on esiintynyt maksavaurioita, keltaisuutta, selittämätöntä kuumetta tai eosinofiliaa muiden inhalaatioanesteettien antamisen jälkeen, sevofluraanin antamista ei suositella, jos anestesia voidaan indusoida laskimoon annettavilla lääkevalmisteilla tai jos voidaan käyttää paikallista anestesiaa (ks. kohta 4.8).

Mitokondriotaudit

Yleisanestesian, mukaan lukien sevofluraanin, käytössä on oltava varovainen mitokondriotauteja sairastavilla potilailla.

Huomiota vaativat tilanteet

Hypovolemisten, hypotensiivisten, heikkokuntoisten tai muuten hemodynaamisesti (esim. samanaikaisten lääkitysten takia) epävakaiden potilaiden annokset on valittava erityisen varovaisesti.

Potilailla, jotka suhteellisen lyhyin väliajoin altistuvat toistuvasti halogenoiduille hiilivedyille, mukaan lukien sevofluraani, saattaa olla lisääntynyt riski saada maksavaurioita.

Pidentyneestä QT ajasta on saatu yksittäisiä raportteja. Pidentyneeseen QT aikaan liittyi erittäin harvoin (poikkeustapauksissa kuolemaan johtanutta) kääntyvien kärkien takykardiaa. Sevofluraania on annosteltava varovaisesti potilaille, jotka ovat alttiita QT ajan pidentymiselle.

Pahanlaatuinen kuume (maligni hypertermia):

Herkillä potilailla potentit inhaloitavat anesteetit saattavat aiheuttaa luustolihasen hypermetabolisen tilan, jonka seurauksena on voimakas hapentarve ja kliininen oireyhtymä, jota kutsutaan pahanlaatuiseksi kuumeeksi. Muutamilla harvoilla potilailla on raportoitu pahanlaatuista kuumetta sevofluraanin käytön yhteydessä (ks. myös kohta 4.8). Kliinisenä löydöksenä todetaan hyperkapnia, johon voi liittyä lihasjäykkyyttä, takykardiaa, takypneaa, syanoosia, rytmihäiriöitä ja/tai verenpaineen vaihtelua. Osa näistä epäspesifisistä löydöksistä voi esiintyä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkapnian ja hypovolemian aikana. Sevofluraanin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtanutta pahanlaatuista kuumetta. Hoitona on tilan aiheuttavan lääkkeen (eli sevofluraanin) käytön lopettaminen, dantroleeniliuoksen antaminen suoneen sekä tukihoido. Myöhemmin voi ilmetä häiriötä munuaisten toiminnassa, ja virtsanmuodostumista onkin tarkkailtava ja edistettävä mahdollisuuksien mukaan.

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt harvinaisissa tapauksissa seerumin kaliumarvon nousua, joka on aiheuttanut sydämen rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia lapsipotilaille leikkauksen jälkeen.

Potilaat, joilla on piilevä tai tiedossa oleva neuromuskulaarisairaus, etenkin Duchennen lihasdystrofia, ovat ilmeisesti kaikkein altteimpia. Useimpien, joskaan ei kaikkien, tapauksen yhteydessä oli annettu samanaikaisesti suksinyylikoliinia. Näillä potilailla todettiin myös seerumin kreatiinikinaasiarvon nousua ja joissakin tapauksissa virtsa-arvojen muutoksia, jotka viittaavat myoglobiuriaan. Vaikkakin tapaukset muistuttivat malignia hypertermiaa, yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt löydöksiä tai oireita lihasjäykkyydestä tai hypermetaboliasta. Hyperkalemia ja resistentit rytmihäiriöt hoidetaan aggressiivisesti ja mahdollisimman pikaisesti, minkä jälkeen suositellaan tutkimuksia piilevää neuromuskulaarisairautta ajatellen.

Kuivuneen CO₂-absorbenttikalkin vaihtaminen

Sevofluraanin ja CO₂-absorbenttikalkin välinen eksoterminen reaktio voimistuu CO₂-absorbenttikalkin kuivuttua, esimerkiksi kun käytetään pidemmän aikaa kuivaa kaasuvirtaa pullosta, jossa on CO₂-absorbenttikalkkia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu anestesiahyörystimen ylikuumenemista, savuamista ja/tai tuleen syttymistä, kun sevofluraania on käytetty yhdessä kuivuneen absorbenttikalkin kanssa, erityisesti jos se sisältää kaliumhydroksidia. Odottamaton viive sisään hengitettävän sevofluraanipitoisuuden lisääntymisessä tai sisään hengitettävän sevofluraanipitoisuuden odottamaton vähentyminen höyrystimen asetuksiin verrattuna voivat merkitä sitä, että hiilidioksidiabsorbenttipullo on ylikuumentunut.

Eksotermista reaktiota, lisääntynyttä sevofluraanin hajoamista ja hajoamistuotteiden muodostumista voi esiintyä kun CO₂-absorbenttikalkki kuivuu, kuten esimerkiksi käytettäessä pidemmän aikaa kuivaa kaasuvirtaa pullosta, jossa on CO₂-absorbenttikalkkia. Sevofluraanin hajoamistuotteita (metanoli, formaldehydi, hiilimonoksidi ja Compound A, B, C ja D) on havaittu hengityskierrossa CO₂-absorbenttikalkkia käyttävien kokeellisten anestesia-laitteiden

käytön yhteydessä annettaessa sevofluraania enimmäispitoisuuksina (8 %) pitkän aikaa (≥ 2 tuntia). Anestesian hengityskierrossa havaitut formaldehydipitoisuudet (käytettäessä natriumhydroksidia sisältäviä absorbentteja) olivat vastaavia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat vähäistä hengitysteiden ärsytystä. Tässä kokeellisessa mallissa havaittujen hajoamistuotteiden kliininen merkitys on tuntematon.

Mikäli hoitava lääkäri epäilee hiilidioksidiabsorbentin kuivumista, absorbenttikalkki täytyy vaihtaa ennen sevofluraanin annostelua. Useimpia hiilidioksidiabsorbenttikalkkeja käytettäessä väriosoitin ei välttämättä vaihda väriään kuivumisen yhteydessä. Tämän vuoksi värimuutoksen puuttumista ei pidä tulkita varmaksi merkiksi riittävästä kosteudesta. Hiilidioksidiabsorbentti täytyy vaihtaa säännöllisesti väriosoittimesta riippumatta (ks. kohta 6.6).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia. Useimmat kohtaukset ilmenivät yli 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla ei ollut kohtauksille altistavia riskitekijöitä. Kliininen harkinta on tarpeen, jos sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus (ks. kohta 4.4 - Kohtaukset).

Lasten nopea herääminen voi aiheuttaa lyhytkestoista agitaatiota ja vaikeuttaa yhteistyötä (noin 25 %:lla nukutetuista lapsista).

Yksittäisiä tapauksia kammioarytmiasta on raportoitu pediatrisilla potilailla, joilla on Pompen tauti.

Lapsilla, jotka ovat saaneet sevofluraania anestesiassa, on raportoitu dystonisia liikkeitä, jotka häviävät ilman hoitoa. Tämän yhteys sevofluraaniin on epävarma.

Downin syndrooma

Bradykardiaa on raportoitu merkittävästi useammin ja voimakkaammin sevofluraani-induktion aikana ja jälkeen lapsilla, joilla on Downin syndrooma.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sevofluraanin on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen annosteltuna leikkauksen aikana samanaikaisesti erilaisten lääkkeiden kanssa, kuten keskushermoston ja autonomisen hermoston toimintaan vaikuttavat lääkkeet, lihasrelaksantit, antibiootit mukaan lukien aminoglykosidit, hormonit ja niiden synteettiset vaihtoehdot, verituotteet ja kardiovaskulaariset lääkkeet mukaan lukien adrenaliini.

Typpioksiduuli

Typpioksiduulin yhdistäminen sevofluraaniin laskee MAC-arvoa samaan tapaan kuin muilla inhalaatioanesteeteilla. MAC-ekvivalentti on pienentynyt aikuisilla n. 50 % ja lapsilla n. 25 % (ks. kohta 4.2 Anestesian ylläpito).

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit

Sevofluraani vaikuttaa nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen voimakkuuteen ja keston samoin kuin muut inhalaatioanesteetit. Sevofluraani potentoi nondepolarisoivien lihasrelaksanttien (pankuroni, vekuroni, atrakuuri) vaikutusta, kun se yhdistetään alfentaniiliin ja typpioksiduuliin. Sevofluraanin kanssa samanaikaisesti annettujen nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annostusta on pienennettävä samaan tapaan kuin isofluraanin yhteydessä. Sevofluraanin vaikutusta suksametonisiin ja sen aiheuttamaan depolarisoivaan hermolihaslitoksen salpaukseen ei ole tutkittu.

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

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

Bentsodiatsepiinit ja opiaatit

Bentsodiatsepiinit ja opiaatit vähentävät sevofluraanin MAC-pitoisuutta samalla tavalla kuin muidenkin inhaloitavien anesteettien käytössä. Sevofluraania voidaan käyttää yhtäaikaaisesti usein leikkauksissa käytettävien bentsodiatsepiinien ja opiaattien kanssa.

Fentanyylin, alfentaniilin ja sufentaniilin kaltaiset opiaatit käytettynä yhtäaikaisesti sevofluraanin kanssa, saattavat johtaa sydämen sykkeen ja verenpaineen laskuun sekä hengityslamaan.

Beetasalpaajat

Sevofluraani saattaa lisätä beetasalpaajien negatiivisia ionotrooppisia, kronotrooppisia ja dromotrooppisia vaikutuksia, mikä johtuu kardiovaskulaaristen kompensatiomekanismien salpauksesta.

Adrenaliini

Isofluraanin tavoin sevofluraani herkistää sydänlihasta eksogeenisen adrenaliinin aiheuttamille rytmihäiriöille. Useita kammioperäisiä rytmihäiriöitä aiheuttava adrenaliinin kynnysannos on 5 mikrogrammaa kiloa kohti.

CYP2E1:n induktorit

Lääkevalmisteet ja yhdisteet, jotka lisäävät sytokromi-P450-isoentsyymi CYP2E1:n aktiiviteettia kuten isoniatsidi ja alkoholi, voivat lisätä sevofluraanin metaboliaa ja kohottaa huomattavasti plasman fluoridipitoisuuksia. Sevofluraanin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi tehostaa isoniatsidin hepatotoksisia vaikutuksia.

Epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit

Sevofluraanin ja epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettisten lääkeaineiden (amfetamiinit, efedriini) yhtäaikaiseen käyttöön liittyy äkillisesti kohoavan verenpaineen riski.

Verapamiili

Atrioventrikulaarisen toiminnan heikkenemistä on havaittu verapamiilin ja sevofluraanin yhtäaikaisen käytön yhteydessä.

Mäkikuisma

Vaarallisen alhaista verenpainetta ja viivästynyttä heräämistä halogenoiduilla inhalaatioanesteeteilla annetusta anestesiasta on raportoitu potilailta joita on hoidettu pitkäaikaisesti mäkikuismavalmisteilla.

Barbituraatit

Sevofluraania voidaan käyttää yhtäaikaisesti usein leikkauksissa käytettävien barbituraattien, propofolin ja muiden yleisesti käytettyjen suonensisäisten anesteettien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sevofluraanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tästä syystä sevofluraania saa käyttää raskauden aikana ja sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Synnytyskiput ja synnytys

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

Varovaisuutta on noudatettava synnytysanestesiassa kohtua relaksoivan vaikutuksen ja kohtuverenvuodon lisääntymisen takia.

Imetys

Ei tiedetä erittykö sevofluraani ihmisen rintamaitoon. Annettaessa sevofluraania imettävälle naiselle on oltava varovainen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita on neuvottava varovaisuuteen erityistä valppautta vaativissa tehtävissä, esimerkiksi autolla ajaminen tai koneiden käyttö, koska reaktiokyky voi anestesian jälkeen olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Sevofluraanianestesian jälkeen potilaiden tulee välttää autolla ajamista anestesia lääkäriin antamien ohjeiden mukaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti sevofluraanin kliinissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset. 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. Esiintyvyyttä ei voida arvioida spontaaneista raporteista, jonka vuoksi niiden yleisyydeksi on merkitty tuntematon. Haittavaikutukset, niiden vakavuus ja esiintymistiheys sevofluraanipotilailla oli verrattavissa vertailulääkettä saaneiden potilaiden haittavaikutuksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset

Yhteenveto yleisimmistä haittavaikutuksista		
Elinluokitus (SOC)	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio ¹ Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys ¹

Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Melko harvinainen	Kiihtyneisyys Sekavuus
Hermosto	Yleinen Tuntematon	Uneliaisuus Huimaus Päänsärky Kouristukset ^{2,3} Dystoniset liikkeet Kallonsisäisen paineen kasvu
Sydän	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Takykardia Eteis-kammiokatkos, Sydämen rytmihäiriöt (myös ventrikulaariset rytmihäiriöt), eteisvärinä, sydämen lisälyönnit (ventrikulaariset, supraventrikulaariset, bigeminaaliset) Sydänpysähdys ⁴ Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) Kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika EKG:ssä
Verisuonisto	Hyvin yleinen Yleinen	Hypotensio Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Yskä Hengitysvaikeudet Hengityslama Laryngospasmi Hengitystieobstruktio Hengityspysähdys Astma Hapen puute Bronkopasmi Hengenahdistus ¹ Vinkuminen ¹ Hengityksen pidätys
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Lisääntynyt syljen erityis Haimatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hyperkalemia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihasten jäykkyys
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti ^{1,2} Maksan vajaatoiminta ^{1,2} Maksanekroosi ^{1,2} Keltaisuus (ikterus)

Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Tubulointerstitiaalinen nefriitti
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Kosketusihottuma ¹ Ihon kutina Ihottuma ¹ Kasvojen turvotus ¹ Urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Tuntematon	Vilunväristykset Kuume Rintakipu ¹ Pahanlaatuinen kuume ^{1 2} Ödeema
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 – Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta 4.4.

³ Ks. kohta 4.8 – Pediatriset potilaat.

⁴ Sydämenpysähdystä on raportoitu erittäin harvinaisena haittavaikutuksena sevofluraanin käytön yhteydessä.

⁵ Sevofluraanin käytön yhteydessä on todettu ohimeneviä muutoksia maksan toimintakokeissa yksittäisissä tapauksissa, mikä pätee myös muilla anestesia-aineilla annettuihin anestesiaihin.

Valikoitujen 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.

Leikkauksen jälkeistä hepatiittia on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena. Sen lisäksi on harvoin raportoitu spontaanisti maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia, jotka ovat liittyneet potenttien haihtuvien anesteettien, mukaan lukien sevofluraani, käyttöön. Yhteyttä sevofluraanin ja näiden haittavaikutusten välillä ei kuitenkaan voida varmuudella todentaa (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireita (mukaan lukien kosketusihottuma, ihottuma, hengenahdistus, vinkuva hengitys, epämukava rintatuntemus, kasvojen turvotus, silmäluomien turvotus, eryteema, urtikaria, kutina, bronkopasmi, anafylaksia tai anafylaksian kaltainen reaktio) on raportoitu harvoin, erityisesti jos kyseessä on ollut pitkäkestoinen ammatillinen altistuminen inhaloitaville anesteeteille, mukaan lukien sevofluraani.

Herkillä potilailla inhaloitavat anesteetit saattavat aiheuttaa luustolihasen hypermetabolisen tilan, josta on seurauksena voimakas hapentarve ja kliininen oireyhtymä, jota kutsutaan pahanlaatuisiksi kuumeiksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia. Useimmat kohtaukset ilmenivät yli 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla ei ollut kohtauksille altistavia riskitekijöitä. Useissa tapauksissa ei ollut käytetty muuta samanaikaista lääkitystä, ja ainakin yksi tapaus vahvistettiin aivosähkökäyrän (EEG:n) avulla. Vaikka monessa tapauksessa oli kyse yhdestä kohtauksesta, joka meni ohi itsestään tai hoidon jälkeen, joillakin potilailla kohtauksia oli useita. Kohtauksia on esiintynyt sevofluraani-induktion aikana tai pian sen jälkeen, anestesiasta heräämisen aikana ja leikkauksesta toipumisen aikana enintään vuorokausi anestesian jälkeen. Kliininen harkinta on tarpeen, jos sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus (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

Hengityslama ja verenkierron vajaatoiminta ovat oireita yliannostuksesta.

Yliannostustapauksissa toimitaan seuraavasti: Sevofluraanin antaminen lopetetaan ja ryhdytään tukitoimiin: potilaan hengitystiet pidetään auki, potilaalle annetaan tekohengitystä tai hengitystä avustetaan antamalla puhdasta happea, ja potilaan kardiovaskulaariset elintoiminnot pidetään vakaina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yleisanestesiassa käytettävät valmisteet; halogenoidut hiilivedyt. ATC-koodi: N01AB08

Sevofluraani on halogenoitua metyyli-isopropyyleetteriä sisältävä inhalaatioanesteetti, joka mahdollistaa nopean anestesian induktion ja nopean anestesiasta heräämisen. MAC-pitoisuus (alveolaarinen vähimmäispitoisuus) riippuu iästä (*katso 4.2 Annostus ja antotapa*).

Sevofluraani aiheuttaa tajunnan menetyksen, poistaa kivun ohimenevästi, lamauttaa motoriset toiminnot, vähentää autonomisia refleksejä sekä lamauttaa hengityksen ja kardiovaskulaariset toiminnot. Vaikutukset riippuvat annoksen suuruudesta.

Sevofluraanin veri-kaasujakautumisvakio on pieni (0,65), minkä ansiosta anestesiasta herääminen on nopeaa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset: Sevofluraani voi aiheuttaa pitoisuudesta riippuvaa verenpaineen alenemista. Sevofluraani altistaa sydänlihaksen eksogeenisen epinefriinin rytmihäiriöitä aiheuttavalle vaikutukselle. Herkistyminen vastaa isofluraanin aiheuttamaa herkistymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Sevofluraani liukenee heikosti vereen ja kudoksiin, minkä vuoksi anestesiaan riittävä alveolaarinen pitoisuus saavutetaan nopeasti ja eliminoituminen on nopeaa anestesian loppuun asti.

Ihmisillä absorboidusta sevofluraanista <5 % metabolisoituu maksassa heksafluoroisopropanoliksi (HFIP) epäorgaanista fluoridia ja hiilidioksidia (tai muuta yksihiilistä hajoamistuotetta) vapauttaen. Kun HFIP on muodostunut, se konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja eliminoituu virtsaan.

Sevofluraanin nopea ja laaja-alainen pulmonaalinen poistuminen minimoi metabolielle altistuvan aineen määrän. Barbituraatit eivät indusoi sevofluraanin metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot sevofluraanin yksittäisen ja toistuvan annoksen toksisuudesta eivät ole osoittaneet spesifiä elintoksisuutta.

Lisääntymistutkimukset:

Rotille tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin implantaatioiden ja tiineyksien vähentyneen toistuvien anestesia-annosten jälkeen. Rotille ja kaneille tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa ei todettu teratogeenista vaikutusta. Kun rotille annettiin perinataalivaiheessa pienempiä pitoisuuksia sisältäviä anestesia-annoksia, tiineysaika piteni. Tutkimukset urosrotilla ovat osoittaneet alentunutta siittiöiden liikkuvuutta ja pitoisuutta kuten myös lisääntynyttä kivesten degeneraatiota kroonisen sevofluraanialtistuksen jälkeen (MAC-arvon 1 sevofluraani-inhalaatio 7 tai 14 päivän ajan) verrattuna kontroleihin. Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeneesin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa, johon voi liittyä pitkittyviä kognitiivisia vaurioita. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sevofluraanin laajoissa *in vitro* ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksissa saatiin negatiivisia tuloksia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty.

Vaikutukset verenkiertoon ja hapenkulutukseen: Koirille tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että sevofluraani ei aiheuta koronaarista steal-oireyhtymää eikä pahenna olemassa olevaa sydänlihasiskemiaa. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että maksan ja munuaisten verenkierto pysyy hyvänä sevofluraania käytettäessä.

Sevofluraani hidastaa aivojen hapenkulutusta (CMRO₂) isofluraanin tavoin. CMRO₂ hidastuu noin 50 %, kun pitoisuus lähestyy MAC-arvoa 2,0. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sevofluraani ei vaikuta merkittävästi aivojen verenkiertoon.

Sevofluraanin vaikutukset keskushermostoon: Sevofluraani heikentää huomattavasti eläinten aivosähkökäyrässä (EEG) näkyvää aktiviteettia vastaavien isofluraaniannosten tavoin. Sevofluraaniin ei ole osoitettu liittyvän epilepsian kaltaista aktiviteettia normokapnian tai hypokapnian aikana. Toisin kuin enfluraania käytettäessä yritykset tuottaa epileptiakohtauksen kaltaista EEG-aktiviteettia hypokapnian aikana rytmisten ääniärsykkeiden avulla eivät ole onnistuneet.

Compound A: Compound A on sevofluraanin hajoamistuote, jota muodostuu CO₂-absorbereissa. Sen pitoisuus suurenee tavallisesti, kun absorbentin lämpötila nousee, sevofluraanin pitoisuus suurenee ja tuorekaasuvirtausnopeus pienenee.

Rotille tehdyissä tutkimuksissa on todettu annoksesta ja altistuksen kestosta riippuvaa, ohimenevää nefrotoksisuutta (yksittäisten proksimaalisten tubulussolujen kuoliota). Rotilla merkkejä nefrotoksisuudesta havaittiin, kun pitoisuus oli 25–50 ppm 6 tunnin ja 12 tunnin altistuksen jälkeen. Havainnon merkitystä ihmisille ei tiedetä.

Kliinisissä tutkimuksissa Compound A:n suurin pitoisuus oli lapsilla 15 ppm ja aikuisilla 32 ppm (kun järjestelmässä käytettiin CO₂-absorbenttina natronkalkkia). Järjestelmissä, joissa CO₂-absorbenttina käytettiin bariumkalkkia, todettiin jopa 61 ppm:n pitoisuuksia. Vaikka hitaasta anestesiasta on vain vähän kokemuksia, toistaiseksi Compound A:sta johtuvia munuaisten toimintahäiriöitä ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valmiste ei sisällä apuaineita.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kliinisessä käytössä suorassa yhteydessä CO₂-absorbenttien (natronkalkin ja bariumhydroksidikalkin) kanssa sevofluraani voi hajota, jolloin muodostuu pieniä määriä Compound A:ta (pentafluori-isopropenyylifluorimetyylieetteri, PIFE) ja havaittavia määriä Compound B:tä (pentafluorimetoksyyli-isopropyylifluorimetyylieetteri, PMFE).

Sevofluraanin yhteisvaikutus CO₂-absorbenttien kanssa ei ole ainutlaatuinen.

Anestesiajärjestelmässä muodostuu hajoamistuotteita, kun hapan protoni irtoaa voimakkaan emäksen (kaliumhydroksidin, KOH:n, ja/tai natriumhydroksidin, NaOH:n) läsnä ollessa, jolloin sevofluraanista muodostuu alkeenia (Compound A:ta). Annosta ei tarvitse tarkistaa tai muuttaa kliinisessä ympäristössä takaisinhengittäviä järjestelmiä käytettäessä.

Suurempia Compound A -pitoisuuksia muodostuu, kun natronkalkin sijaan käytetään bariumhydroksidikalkkia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinipullo, 250 ml. Pullon sisällä on suojaava, epoksi-fenolihartsia sisältävä lakkakerros.

Pullot on suljettu:

- muovisella kierresulkimella, jonka sisällä on polytetrafluoroetyleenilaminaattitiiviste (PTFE-tiiviste) tai
- integroidulla venttiilillä, jossa on ruostumattomasta teräksestä, nailonista, etyleenipropyleenikopolymeeristä (EPDM) sekä polyetyleenistä valmistetut kiinnikkeet.

Pakkauskoot ovat 1 pullo ja 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sevofluraania annostellaan höyrystimellä, joka on kalibroitu erityisesti sevofluraanille.

Täyttö tapahtuu suoraan pullosta integroidun venttiilin avulla. Mikäli pullossa ei ole integroitua venttiiliä, käytetään liitintä, joka on suunniteltu sopimaan erityisesti sevofluraanihöyrystimeen. Annostelussa on käytettävä ainoastaan höyrystimiä, joiden on todettu olevan yhteensopivia tämän lääkevalmisteen kanssa. Sevofluraanin on havaittu hajoavan kuluttavissa säilytysoloissa metalli- tai lasipinnoille muodostuvien voimakkaiden Lewis-happojen vaikutuksesta. Höyrystimiä, jotka sisältävät voimakkaita Lewis-happoja tai voivat muodostaa niitä tavanomaisessa käytössä, pitää välttää.

Hiilidioksidiabsorbenttien ei saa antaa kuivua liikaa inhalaatioanesteettien antamisen aikana. Jos CO₂-absorbentin epäillään kuivuneen, se tulee vaihtaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20941

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.6.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sevofluran Baxter 100 % inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sevofluran 100 %.

Hjälpämnen med känd effekt:

Inga

Läkemedlet består enbart av aktiv substans, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska.

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av generell anestesi hos vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Premedicinering bör väljas utifrån patientens individuella behov och narkosläkarens bedömning.

Kirurgisk anestesi

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

Induktion av anestesi

Dosen ska anpassas till individen och titreras till önskad effekt med hänsyn till patientens ålder och kliniska status.

Ett kortverkande barbiturat eller annat intravenöst induktionsmedel kan ges följt av inhalation med sevofluran.

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

Hos barn uppnås i allmänhet kirurgisk anestesi på mindre än 2 minuter vid inhalation av sevofluran i en koncentration av upp till 7 %.

Underhåll av anestesi

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

Tabell 1		
MAC-värden hos vuxna och pediatrika patienter med avseende på ålder		
Patientens ålder (år)	Sevofluran i syrgas	Sevofluran i 65 % N₂O/35 % O₂
0 - 1 månad *	3,3 %	
1 - <6 månader	3,0 %	
6 månader - <3 år	2,8 %	2,0 %**
3 - 12	2,5 %	
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

*Nyfödda barn efter fullgången graviditet. MAC hos prematurer har ännu inte fastställts.
**Hos pediatrika patienter 1-<3 år gamla användes 60 % N₂O/40 % O₂.

Uppvaknande

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

Äldre

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

Pediatrik population

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Koncentrationen av sevofluran från förgasaren måste vara känd med exakthet. Eftersom flyktiga anestetika har skilda fysikaliska egenskaper, ska endast förgasare särskilt kalibrerade för sevofluran användas. Administrering av allmän anestesi måste anpassas efter patientens individuella respons. Hypotoni och andningsdepression ökar när anestesi blir djupare.

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

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

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

Patienter med hjärtsjukdom

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

Patienter som genomgår obstetriska ingrepp

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

Patienter som genomgår neurokirurgiska ingrepp

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

Krampanfall

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

Användning av sevofluran har associerats med krampanfall hos barn samt unga och äldre vuxna, med och utan predisponerande riskfaktorer. En klinisk bedömning är nödvändig före användning av sevofluran hos patienter med risk för krampanfall. Hos barn ska 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 Pediatrisk population).

Patienter med njurskada

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

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med leversjukdom

I mycket sällsynta fall har mild, måttlig eller uttalad postoperativ leverdysfunktion eller hepatit (med eller utan ikterus) rapporterats från erfarenhet efter introduktion på marknaden. En klinisk bedömning bör göras vid administrering av sevofluran till patienter med underliggande leverproblem eller patienter som får behandling med läkemedel som kan orsaka leverdysfunktion. Hos patienter som tidigare fått leverskada, ikterus, feber eller eosinofili av oklar genes efter inhalation av annat anestesiläkemedel skall administration av sevofluran undvikas om det är möjligt att ge intravenös anestesi eller regional anestesi (se avsnitt 4.8).

Patienter med mitokondriella sjukdomar

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

Patientsituationer som kräver beaktning

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

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

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

Malign hypertermi:

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

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

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

Byte av uttorkad CO₂-absorbent

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

En exoterm reaktion som ökar nedbrytningen av sevofluran och bildandet av nedbrytningsprodukter kan uppstå när det CO₂-absorberande medlet torkar. Detta kan förkomma efter en förlängd period av torr gasflöde genom behållaren med CO₂-absorberande medel. Nedbrytningsprodukter av sevofluran (metanol, formaldehyd, kolmonoxid och förening A, B, C och D) har observerats i anestesisystemet på en maskin vid experimentell användning, då uttorkad CO₂-absorbent och en maximal koncentration sevofluran (8 %) användes under en förlängd tidsperiod (≥ 2 timmar). Formaldehydkoncentrationerna som observerades i anestesisystemet (vid användning av en absorbent innehållande natriumhydroxid) motsvarade en nivå som visats orsaka mild luftvägsirritation. Den kliniska betydelsen av nedbrytningsprodukterna som observerades i denna extrema experimentella modell är inte känd.

Om den behandlande läkaren misstänker att CO₂-absorber lime är uttorkad, måste den ersättas innan sevofluran administreras. Färgindikatorn på de flesta CO₂-absorber lime behöver inte nödvändigtvis förändras vid uttorkning. Avsaknad av tydlig färgförändring ska därför inte tolkas som ett säkert tecken på tillräcklig hydrering. CO₂-absorbenten måste bytas ut regelbundet, oavsett färgindikatorn (se avsnitt 6.6).

Pediatrik population

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

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

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

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

Downs syndrom

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Lustgas

I likhet med andra halogenerade flyktiga anestetikum, minskar MAC för sevofluran vid samtidig administrering av lustgas. MAC-ekvivalenten reduceras ungefär 50 % hos vuxna och 25 % hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 - Underhåll av anestesi)

Neuromuskulärt blockerande läkemedel

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

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

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

Benzodiazepiner och opioider

Benzodiazepiner och opiater förväntas minska MAC för sevofluran på samma sätt som andra inhalede anestesimedel. Administrering av sevofluran är kompatibelt med benzodiazepiner och opioider som ofta används vid kirurgi.

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

Betablockerare

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

Epinefrin/adrenalin

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

CYP2E1-inducerare

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

Indirekt verkande sympatomimetika

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

Verapamil

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

Johannesört

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

Barbiturater

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Förlossningsarbete och förlossning

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

Försiktighet bör 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 (se avsnitt 5.3). Det finns inga data om effekter på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska informeras om att förmågan att utföra aktiviteter som kräver mental skärpa, såsom framförande av motorfordon eller användande av riskfyllda maskiner, kan försämrans en tid efter allmän anestesi (se avsnitt 4.4). Patienter bör inte köra bil efter anestesi med sevofluran under en tidsperiod som fastställts av narkosläkaren.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

I likhet med alla potenta inhalationsanestetika kan sevofluran leda till dosberoende kardiopulmonär depression. De flesta biverkningarna är lätta till måttliga och övergående. Illamående och kräkningar, vanliga symtom efter operation och generell anestesi, har rapporterats under den postoperativa perioden. Dessa symtom kan bero på anestesimedlet, andra medel

som administrerats pre- eller postoperativt, eller på patientens reaktion på det kirurgiska ingreppet.

De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterades var enligt följande:

Hos vuxna patienter: hypotoni, illamående och kräkning.

Hos äldre patienter: bradykardi, hypotoni, och illamående.

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

Sammanställning av biverkningar i tabellform

Alla reaktioner från kliniska prövningar och erfarenhet efter introduktion på marknaden som åtminstone kan ha en möjlig koppling till sevofluran redovisas i tabellen nedan enligt MedDRA organklassificeringssystemet, föredragen term och frekvens. Följande frekvensgruppering används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive isolerade fall. Efter marknadsföring rapporteras biverkningar frivilligt från en population med okänd exponeringsfrekvens. Därför är det inte möjligt att uppskatta den sanna incidensen av biverkningarna och frekvensen benämns därför som ”ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)”. Typen, allvarlighetsgraden och frekvensen på biverkningarna hos patienter som fått sevofluran i kliniska prövningar var jämförbara med biverkningarna hos patienter som fick referensläkemedlet.

Biverkningar som härrör från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföring

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ¹ Anafylaktoid reaktion Hyperkänslighet ¹
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Agitation
	Mindre vanliga	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnighet Yrsel Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Krampanfall ^{2, 3} Dystoni Ökat intrakraniellt tryck
Hjärtat	Mycket vanliga	Bradykardi
	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Fullständig atrioventrikulär block, Kardiella arytmier (inklusive ventrikulära arytmier), förmaksflimmer, extrasystole (ventrikulär, supraventrikulär, bigenimi)
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd ⁴ Ventrikulär fibrillation Torsades de pointes Ventrikulär takykardi,

Sammanställning av de vanligast förekommande biverkningarna i kliniska prövningar med sevofluran och från erfarenhet efter marknadsföring		
Organklass	Frekvens	Biverkan
		QT-förlängning vid elektrokardiogram
Blodkärll	Mycket vanliga	Hypotoni
	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Respiratoriska störningar Respiratorisk depression Laryngospasm Luftvägsobstruktion
	Mindre vanliga	Andningsstillestånd Asthma Hypoxi
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm Dyspné ¹ Väsande andning ¹ Benägenhet att hålla andan
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Kräkning
	Vanliga	Hypersekretion av saliv
	Ingen känd frekvens	Pankreatit
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelrigiditet
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit ^{1, 2} Leversvikt ^{1, 2} Levernekros ^{1, 2} Gulsot
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Tubulointerstitiell nefrit
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Kontaktdermatit ¹ Klåda Utslag ¹ Svullnad i ansiktet ¹ Nässelutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Frossa Pyrexia
	Ingen känd frekvens	Obehag i bröstet ¹ Malign hypertermi ^{1, 2} Ödem
Undersökningar	Vanliga	Avvikande blodglukos Avvikande leverfunktionstest ⁵ Avvikande antal vita blodkroppar Förhöjd blodfluorid ¹
	Mindre vanliga	Förhöjd serumkreatinin
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Hypotermi

¹ Se avsnitt 4.8 – Beskrivning av utvalda biverkningar

² Se avsnitt 4.4.

³ Se avsnitt 4.8 – Pediatrisk population

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Övergående förhöjningar av nivån oorganisk fluorid i serum kan förekomma under och efter anestesi med sevofluran. Koncentrationen av oorganisk fluorid når vanligtvis sin topp inom två timmar efter avslutad anestesi med sevofluran och återgår till preoperativa nivåer inom 48 timmar. I kliniska prövningar var de förhöjda fluoridkoncentrationerna inte förknippade med nedsatt njurfunktion.

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

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

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

Pediatrisk population

Användningen av sevofluran har förknippats med krampanfall. Flera av dessa har förekommit hos barn och unga vuxna från 2 månaders ålder, de flesta utan predisponerande riskfaktorer. I flera fall rapporterades avsaknad av annan samtidig medicinering, och minst ett fall är bekräftat av EEG. De flesta fallen var enstaka anfall som upphörde spontant eller efter behandling, men även multipla krampanfall har rapporterats. Anfallen har uppträtt under eller i nära anslutning till induktion med sevofluran, under uppvaknandet samt under den post-operativa återhämtningen upp till ett dygn efter anestesi. En klinisk bedömning ska göras när sevofluran används hos patienter med risk för krampanfall (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering omfattar andningsdepression och cirkulationsinsufficiens.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika; halogenerade kolväten.
ATC-kod: N01AB08

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Hos människor metaboliseras < 5 % av absorberat sevofluran i levern till hexafluorisopropanol (HFIP) med frisättning av oorganisk fluorid och koldioxid (eller ett enkolfragment). När HFIP bildats konjugeras det snabbt med glukuronsyra och elimineras via urinen.

Den snabba och omfattande pulmonella eliminationen av sevofluran minimerar den mängd som finns tillgänglig för metabolism. Metabolismen av sevofluran induceras inte av barbiturater.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Fertilitetsstudier:

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

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

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

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

Karcinogenicitetsstudier har ej genomförts.

Effekter på cirkulation och syrgasförbrukning: Resultaten från hundstudier indikerar att sevofluran inte orsakar "coronary steal syndrom" eller förvärrar tidigare myokardiell ischemi. Djurstudier har visat att lever- och njurcirkulationen bibehålls väl med sevofluran.

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

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

Förening A: Förening A är en nedbrytningsprodukt från sevofluran, som genereras i CO_2 -absorberare. Dess koncentration ökar normalt med ökande absorberartemperatur, sevoflurankoncentration samt en sänkning av flödes hastigheten för färsk gas.

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

I kliniska studier var högsta koncentration av förening A (användning av sodalime som CO_2 -absorberare i systemet) 15 ppm hos barn och 32 ppm hos vuxna. I system där bariumlime används som CO_2 -absorberare har koncentrationer på upp till 61 ppm noterats. Även om erfarenheten av lågflödesanestesi är begränsad, finns hittills inga bevis för njurfunktionsnedsättning på grund av förening A.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

Högre nivåer av förening A uppstår vid användning av bariumhydroxidlime jämfört med sodalime.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sevofluran skall administreras via en förgasare som kalibrerats speciellt för sevofluran. Påfyllning sker direkt från flaskan via en ventilförslutning eller, om flaskan inte har ventilförslutning, med användning av en lämplig adapter som utformats speciellt för sevofluran förgasare. Enbart förgasare som påvisats vara kompatibla med detta läkemedel ska användas för administrering. Det har påvisats att sevofluran kan degraderas i närvaro av starka Lewis-syror vilken kan bildas på metall eller glasytor vid svåra förhållanden. Användning av förgasare som innehåller sådana starka Lewis-syror, eller om förhållanden är sådana att det kan bildas under normal användning, ska undvikas.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20941

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.2006
Datum för den senaste förnyelsen: 26.6.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2021