

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sevofluran Baxter 100 % væske til inhalasjonsdamp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sevofluran 100 %

Hjelpestoff med kjent effekt:
Ingen

Dette legemidlet inneholder kun virkestoffet, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Væske til inhalasjonsdamp
Klar, fargeløs væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Innledning og vedlikehold av generell anestesi hos voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Premedisinering bør velges ut fra den enkelte pasients behov og anestesilegens vurdering.

Kirurgisk anestesi

Konsentrasjon av sevofluran som leveres fra fordamperen under anestesen bør være kjent. Dette kan oppnås ved å bruke en fordamper som er spesielt kalibrert for sevofluran.

Induksjon av anestesi

Dosering bør individualiseres og titreres til ønsket effekt i henhold til pasientens alder og kliniske status.

Et kortvirkende barbiturat eller annet intravenøst induksjonsmiddel kan administreres etterfulgt av inhalasjon av sevofluran.

Induksjon med sevofluran kan oppnås ved inhalasjon av 0,5-1,0 % sevofluran i oksygen (O₂) med eller uten lystgass (N₂O), med en økning i intervaller på 0,5-1,0 % sevofluran til maksimalt 8 % hos voksne og barn til ønsket anestesidybde er oppnådd. Hos voksne gir en inspirert konsentrasjon av opptil 5 % sevofluran vanligvis kirurgisk anestesi innen to minutter. Hos barn gir en inspirert konsentrasjon av opptil 7 % sevofluran vanligvis kirurgisk anestesi innen to minutter.

Vedlikehold av anestesi

Kirurgiske anestesinivåer kan opprettholdes ved inhalasjon av 0,5-3 % sevofluran i O₂ med eller uten samtidig bruk av N₂O.

Tabell 1 MAC verdier for voksne og pediatriske pasienter i henhold til alder		
Pasientens alder (År)	Sevofluran i oksygen	Sevofluran i 65 % N ₂ O/35 % O ₂
0 – 1 måned *	3,3%	
1 - < 6 måneder	3,0 %	
6 måneder - < 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 %
* Nyfødte ved fullgått svangerskap. MAC for premature spedbarn er ikke fastslått.		
** Til pediatriske pasienter, 1 - < 3 år, ble 60 % N ₂ O/40 % O ₂ benyttet		

Oppvåkning

Oppvåkningstiden er som regel kort etter anestesi med sevofluran. Pasientene kan derfor ha behov for tidlig postoperativ smertelindrende behandling.

Eldre

MAC avtar med økende alder. Gjennomsnittlig konsentrasjon av sevofluran for å opprettholde MAC hos en pasient på 80 år er cirka 50 % av behovet for en 20 år gammel pasient.

Pediatrisk populasjon

Se tabell 1 vedrørende MAC verdier for pediatriske pasienter i henhold til alder, ved bruk med oksygen med eller uten samtidig bruk av lystgass.

4.3 Kontraindikasjoner

Sevofluran skal ikke brukes hos pasienter med kjent eller mistenkt hypersensitivitet overfor sevofluran eller for andre halogenerte anestesimidler (f.eks. anamnese med nedsatt leverfunksjon, feber eller leukocytose av ukjent årsak etter anestesi med etgo av disse stoffene).

Sevofluran skal ikke brukes hos pasienter som har hatt bekreftet hepatitt forårsaket av halogenert inhalasjonsanestetika eller med anamnese av uforklarlig moderat til alvorlig hepatisk dysfunksjon med gulsott, feber og eosinofili etter anestesi med sevofluran.

Sevofluran skal ikke brukes hos pasienter med kjent eller mistenkt genetisk disposisjon for malign hypertermi.

Sevofluran er kontraindisert hos pasienter hvor generell anestesi er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sevofluran skal kun administreres av personer med opplæring i administrasjon av generell anestesi. Utstyr til vedlikehold av frie luftveier hos pasienten, kunstig ventilasjon, oksygentilførsel og gjenoppbygging av hjerte/lungefunksjon skal være umiddelbart tilgjengelig. Alle pasienter som får anestesi med sevofluran, skal overvåkes kontinuerlig, inkludert elektrokardiogram (EKG), blodtrykk (BP), oksygenmetning og sluttrespirasjonskarbondioksid (CO₂). Nøyaktig konsentrasjon av sevofluran som leveres fra fordampere må være kjent. Da flyktige anestetika varierer i sine fysiske egenskaper, må bare fordampere som er spesielt kalibrert for sevofluran benyttes. Administrasjonen av generell anestesi må være individuelt tilpasset pasientens respons. Hypotensjon og respirasjonsdepresjon øker jo dypere anestesen blir.

Under vedlikehold av anestesi fører stigende konsentrasjoner av sevofluran til doseavhengig fall i blodtrykket. Et stort blodtrykksfall kan være relatert til dybden av anestesen og i slike tilfeller kan den korrigeres ved å redusere inspirert konsentrasjon av sevofluran. Hemodynamiske endringer kan oppstå

raskere enn med visse andre flyktige anestetika pga sevoflurans uløselighet i blod. Oppvåkning fra generell anestesi skal vurderes grundig før pasienter forlater postoperativ avdeling.

Oppvåkningen er som regel rask etter anestesi med sevofluran; derfor kan pasienter ha behov for tidlig postoperativ smertelindring.

Selv om bevisstheten gjenvinnes i løpet av minutter etter administrasjon av sevofluran, har innvirkning på intellektuell funksjon i to eller tre dager etter anestesi ikke blitt undersøkt. I likhet med andre anestetika kan små endringer i humør vedvare i flere dager etter administrering (se pkt. 4.7).

Pasienter med hjertesykdom

Som ved alle anestetika er vedlikehold av hemodynamisk stabilitet viktig for å unngå myokardiskemi hos pasienter med hjerte-karsykdom.

Pasienter som gjennomgår obstetriske prosedyrer

Det må utvises forsiktighet ved obstetrisk anestesi på grunn av sevoflurans avslappende virkning på uterus og økning i uterinblødning (se pkt. 4.6).

Pasienter som gjennomgår nevrokirurgi

Hos pasienter med risiko for ICP-økning bør sevofluran brukes med forsiktighet i forbindelse med ICP-reduserende handlinger som hyperventilering.

Anfall

Sjeldne tilfeller av anfall er rapportert i forbindelse med bruk av sevofluran.

Bruk av sevofluran har vært forbundet med anfall hos barn og unge voksne samt eldre voksne med og uten predisponerende risikofaktorer. Klinisk vurdering er nødvendig før sevofluran brukes hos pasienter med risiko for anfall. Hos barn bør dybden av anestesi begrenses. EEG kan muliggjøre en optimalisering av sevoflurandose og bidra til å unngå utvikling av anfallsaktivitet hos pasienter som er predisponert for kramper (se pkt. 4.4 - Pediatrisk populasjon).

Pasienter med nyreskade

Selv om data fra kontrollerte kliniske studier ved lave hastigheter er begrenset, antyder funn fra pasient- og dyrestudier et potensiale for nyreskade, noe som antas å skyldes Compound A. Dyre- og humane studier viser at sevofluran administrert i mer enn 2 MAC timer og ved flythastighet for frisk gass på < 2 l/min, kan være forbundet med proteinuri og glykosuri. Se også pkt. 5.1.

Nivået av Compound A eksponering hvor klinisk nefrotoksisitet kan forventes å forekomme er ikke klarlagt. Vurdér alle de faktorene som fører til Compound A eksponering hos mennesker, særlig varigheten av eksponering, flythastighet for frisk gass, og konsentrasjonen av sevofluran.

Inspirert sevoflurankonsentrasjon samt flythastighet for frisk gass, bør justeres for å minimere eksponering for Compound A. Sevofluran eksponering bør ikke overstige 2 MAC timer ved flythastighet på 1 til < 2 l/min. Flythastighet for frisk gass på < 1 l/min anbefales ikke.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sevofluran skal administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \leq 60$ ml/min); nyrefunksjon bør overvåkes postoperativt.

Pasienter med leversykdom

Rapporter fra erfaringer etter markedsføring viser veldig sjeldne tilfeller av mild, moderat eller alvorlig postoperativ leverdysfunksjon eller hepatitt (med eller uten gulsott). Klinisk skjønn må utvises når sevofluran anvendes hos pasienter med underliggende leverproblemer eller hos pasienter som får behandling med legemidler som er kjent for å forårsake leverdysfunksjon. Hos pasienter som har hatt leverskader, gulsott, uforklarlig feber eller eosinofili etter administrering av andre typer inhalasjonsanestesi, anbefales det å unngå administrasjon av sevofluran hvis anestesi med intravenøse legemidler eller lokalbedøvelse er mulig (se pkt. 4.8).

Pasienter med mitokondrielle sykdommer

Forsiktighet må utvises ved administrering av generell anestesi, inkludert sevofluran, til pasienter med mitokondrielle sykdommer.

Pasienttilstander som krever vurdering

Det må utvises særlig forsiktighet ved valg av dosering til hypovolemiske, hypotensive, svekkede pasienter eller på annen måte hemodynamisk kompromitterte, for eksempel på grunn av samtidig medisinerings.

Pasienter med gjentatte eksponeringer for halogenerte hydrokarboner, inkludert sevofluran, innenfor et relativt kort intervall, kan ha en økt risiko for leverskade.

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller av QT-forlengelse, som veldig sjelden har vært assosiert med torsades de pointes (i unntakstilfeller fatalt). Forsiktighet bør utvises ved administrering av sevofluran til disponerte pasienter.

Malign hypertermi

Hos disponerte individer kan potente inhalasjonsanestetika utløse en skjelettmuskulær hypermetabolsk tilstand som fører til høyt oksygenbehov og det kliniske syndromet kjent som malign hypertermi. Sjeldne tilfeller av malign hypertermi har vært rapportert ved anvendelse av sevofluran (se også pkt. 4.8). Det kliniske syndromet kjennetegnes av hyperkapni, og kan omfatte muskelstivhet, takykardi, takypné, cyanose, arytmier og/eller ustabilt blodtrykk. Noen av disse uspesifikke symptomene kan også inntreffe under lett anestesi, akutt hypoksi, hyperkapni og hypovolemi. Fatalt utfall av malign hypertermi har vært rapportert med sevofluran. Behandlingen omfatter stans av tilførsel av de utløsende stoffene (f.eks. sevofluran), administrasjon av intravenøs dantrolennatrium og bruk av støttende terapi. Nyresvikt kan inntreffe senere, og urinproduksjonen skal overvåkes og opprettholdes, hvis mulig.

Bruk av inhalasjonsanestetika har vært forbundet med sjeldne økninger i serumnivå av kalium, som har resultert i hjerterytmier og død hos pediatriske pasienter under den postoperative perioden.

Pasienter med latent, så vel som åpenbar nevromuskulær sykdom, særlig Duchennes muskeldystrofi, ser ut som å være mest sårbare. Samtidig bruk av suksinylkolin har vært assosiert med de fleste, men ikke alle, av disse tilfellene. Disse pasientene erfarte også signifikant økning i serumnivåer av kreatininkinase, og i noen tilfeller, urinendringer forenlig med myoglobinuri. På tross av likheten med malign hypertermi viste ingen av disse pasientene tegn eller symptomer på muskelstivhet eller hypermetabolsk tilstand. Tidlig og aggressiv intervensjon for å behandle hyperkalemi og resistente arytmier er anbefalt, samt en påfølgende evaluering av latent nevromuskulær sykdom.

Utskifting av uttørkede CO₂-absorbenter

Den eksoterme reaksjonen mellom sevofluran og CO₂-absorbentkalk forsterkes når CO₂-absorbentkalken uttørkes, som etter en lengre periode med en strøm av tørr gass over beholderen med CO₂-absorbentkalk. Sjeldne tilfeller av ekstrem varme, røyk og/eller spontan ild fra anesthesiapparatet er rapportert ved anvendelse av sevofluran sammen med uttørket absorbentkalk, spesielt de som inneholder kaliumhydroksid. En uventet forsinkelse i stigning av inspirert sevoflurankonsentrasjon eller et uventet fall i inspirert sevoflurankonsentrasjon sammenliknet med fordampers innstilling kan være tegn på overoppheting av CO₂-absorbentkalkbeholderen.

Når CO₂-absorbenten er uttørket, for eksempel etter en lengre periode med strøm av tørr gass gjennom beholderen med CO₂-absorbent, kan en eksoterm reaksjon, forsterket nedbrytning av sevofluran og dannelse av nedbrytningsprodukter oppstå. Sevoflurans nedbrytningsprodukter (metanol, formaldehyd, karbonmonoksid og forbindelser A, B, C og D) ble observert i respirasjonskretsen i en eksperimentell anestesimaskin med uttørkede CO₂ absorbenter og maksimal sevoflurankonsentrasjon (8 %) for lengre perioder (≥ 2 timer). Konsentrasjoner av formaldehyd observert i anestesi respirasjonskretsen (med natriumhydroksidholdige absorbenter) samsvarte med nivåer kjent for å forårsake mild respiratorisk

irritasjon. Den kliniske relevansen av nedbrytningsprodukter observert i denne ekstreme eksperimentelle modellen er ukjent.

Hvis behandlende lege mistenker at CO₂-absorbentkalk kan være uttørket, skal denne skiftes før administrasjon av sevofluran. På de fleste typer CO₂-absorbentkalk endres ikke nødvendigvis fargeindikatoren ved uttørking. Derfor må en uteblitt fargeendring ikke tas som et sikkert tegn på tilstrekkelig hydrering. CO₂-absorbenter skal skiftes ut regelmessig uansett farge på fargeindikatoren (se pkt. 6.6).

Pediatrisk populasjon

Bruk av sevofluran har vært forbundet med anfall. Mange har forekommet hos barn og unge voksne fra 2 måneders alder, hvor de fleste ikke hadde noen disponerende risikofaktorer. Klinisk skjønn må utvises ved bruk av sevofluran hos pasienter med risiko for anfall (se pkt. 4.4 - Anfall).

Rask oppvåkning hos barn kan kort fremkalle en tilstand av agitasjon og hemme samarbeid (hos ca. 25 % av barn som har fått anestesi).

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller av ventrikulær arytmi hos pediatriske pasienter med Pompes sykdom.

Dystoniske bevegelser som forsvinner uten behandling, er sett hos barn som har fått sevofluran til induksjon av anestesi. Forbindelsen til sevofluran er usikker.

Downs syndrom

En signifikant høyere forekomst og grad av bradykardi har vært rapportert hos barn med Downs syndrom, under og etter sevofluran induksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sevofluran har vist seg å være trygt og effektivt når det gis samtidig med en rekke stoffer som vanligvis brukes innen kirurgi, slik som sentralnervøse stoffer, autonome legemidler, skjelett-muskelrelaksantia, antiinfeksiøse midler, inkludert aminoglykosider, hormoner og syntetiske substitutter, blodderivater og kardiovaskulære legemidler, inkludert adrenalin.

Lystgass (N₂O)

Som med andre halogenerte flyktige anestetika reduseres MAC for sevofluran når det gis i kombinasjon med lystgass. MAC-ekvivalenten er redusert med ca. 50 % hos voksne og med ca. 25 % hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 – Vedlikehold av anestesi).

Nevromuskulære blokkerende midler

Som med andre inhalasjonsanestetika påvirker sevofluran både intensitet og varighet av nevromuskulær blokkade av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler. Når sevofluran brukes for å supplere alfentanil- N₂O anestesi, potenserer sevofluran nevromuskulær blokkade induert med pankuronium, vekuronium eller atrakurium. Dosejustering for disse muskelrelakserende midlene i kombinasjon med sevofluran, er lik det som kreves med isofluran. Effekten av sevofluran på suksinylkolin og varigheten av depolariserende nevromuskulær blokkade har ikke blitt undersøkt.

Dosereduksjon av nevromuskulære blokkerende midler under innledning av anestesi kan resultere i forsinket inntreden av betingelser egnet for endotrakeal intubering eller utilstrekkelig muskelrelaksjon fordi potensering av nevromuskulære blokkerende midler sees noen få minutter etter oppstart av sevofluranadministrasjon.

Blant ikke-depolariserende midler har interaksjoner med vekuronium, pankuronium og atrakurium blitt undersøkt. I mangel av spesifikke retningslinjer: (1) for endotrakeal intubering, dosen av ikke-depolariserende muskelrelaksantia skal ikke reduseres, og (2) under vedlikehold av anestesen bør dosen av ikke-depolariserende muskelrelaksantia sannsynligvis reduseres sammenlignet med dosen ved

N₂O/opioid anestesi. Administrasjon av supplerende doser av muskelrelaksantia bør styres av responsen på nerverestimulering.

Benzodiazepiner og opiater

Benzodiazepiner og opiater forventes å redusere MAC for sevofluran på samme måte som andre inhalasjonsanestetika. Administrasjon av sevofluran er kompatibel med benzodiazepiner og opiater som vanligvis brukes i kirurgisk praksis.

I kombinasjon med sevofluran kan opiater som fentanyl, alfentanil og sufentanil gi et synergistisk fall i hjerterefrekvens, blodtrykk og respirasjonsfrekvens.

Betablokkere

Sevofluran kan øke de negative ionotrope, kronotrope og dromotrope effektene av betablokkere ved å blokkere kardiovaskulære kompensasjonsmekanismer.

Adrenalin

Sevofluran ligner på isofluran ved at det gjør myokardium sensitivt for den arytmske effekten ved eksogent administrert adrenalin, og terskeldosen til adrenalinproduserende multiple ventrikulære arytmier har blitt fastsatt til 5 mikrogram per kg.

Indusere av CYP2E1

Legemidler og forbindelser som øker aktiviteten av cytokrom P450 isoenzym CYP2E1, for eksempel isoniazid og alkohol, kan øke metabolismen av sevofluran og føre til vesentlig stigning i fluorkonsentrasjonen i plasma. Samtidig bruk av sevofluran og isoniazid kan potencere de hepatoksiske effektene av isoniazid.

Indirekte virkende sympatomimetika

Det er en risiko for akutt hypertensiv episode ved samtidig bruk av sevofluran og indirekte sympatomimetika (amfetaminer, efedrin).

Verapamil

Atrioventrikulær ledningssvekkelse er observert ved samtidig administrasjon av verapamil og sevofluran.

Johannesurt

Alvorlig hypotensjon og forsinket oppvåkning fra anestesi med halogenerte inhalasjonsanestetika har vært rapportert hos pasienter ved langvarig behandling med Johannesurt.

Barbiturater

Bruk av sevofluran er kompatibel med barbiturater, propofol og andre intravenøse anestetika som vanligvis brukes. Det kan være nødvendig med lavere konsentrasjoner av sevofluran dersom det brukes etter et intravenøst anestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data vedrørende bruk av sevofluran hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Sevofluran bør derfor kun brukes hvis det er strengt nødvendig hos gravide og fertile kvinner som ikke bruker prevensjonsmiddel.

Fødsel

Sikkerheten for sevoflurane er demonstrert for mødre og spedbarn i en klinisk studie når det brukes til anestesi under keisersnitt. Sikkerheten ved bruk av sevofluran i vaginal fødsel er ikke vist.

Det må utvises forsiktighet ved obstetrisk anestesi på grunn av sevoflurans avslappende virkning på uterus og økning i uterinblødning.

Amming

Det er ikke kjent om sevofluran skilles ut i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet bør utvises når sevofluran administreres til ammende kvinner.

Fertilitet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data av effekten på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at evnen til å gjennomføre aktiviteter som krever mental overvåkenhet, slik som bruk av motorkjøretøy eller farlige maskiner, kan være nedsatt en viss tid etter generell anestesi (se punkt 4.4). Pasienter bør ikke kjøre bil etter anestesi med sevofluran i en periode som bestemmes av anestesilegen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofil

I likhet med alle potente inhalasjonsanestetika kan sevofluran fremkalle doseavhengig kardiorespiratorisk depresjon. De fleste bivirkninger er milde til moderate i alvorlighetsgrad, og forbigående. Kvalme og brekninger er rapportert i den postoperative perioden – alminnelige symptomer etter kirurgi og generell anestesi – som kan skyldes inhalasjonsanestetika, andre stoffer administrert intra-operativt eller post-operativt, eller pasientens reaksjon på den kirurgiske operasjonen.

De vanligste rapporterte bivirkningene var følgende:

Hos voksne pasienter; hypotensjon, kvalme og brekninger

Hos eldre pasienter; bradykardi, hypotensjon og kvalme

Hos pediatriske pasienter: agitasjon, hoste, brekninger og kvalme.

Tabell over bivirkninger

Alle reaksjoner, med mulig relasjon til sevofluran fra kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring, er vist i tabellen nedenfor med MedDRA organklasser, foretrukket benevnelse og frekvens. Følgende gruppering av frekvens er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte rapporter. Bivirkninger etter markedsføring er rapportert frivillig fra en populasjon med en ukjent grad av eksponering. Det er derfor ikke mulig å anslå den reelle forekomsten av bivirkninger og frekvensen er "ikke kjent". Type, alvorlighetsgrad og frekvens av bivirkninger hos pasienter behandlet med sevofluran i kliniske studier var sammenlignbare med bivirkninger hos pasienter behandlet med referanselegemidlet.

Bivirkningsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring

<i>Oppsummering av de mest frekvente bivirkningene for sevofluran fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring.</i>		
Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon ¹ Anafylaktoid reaksjon Hypersensitivitet ¹

Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Agitasjon
	Mindre vanlige	Forvirring
	Ikke kjent	Delirium
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Søvnighet Svimmelhet Hodepine
	Ikke kjent	Anfall ^{2 3} Dystoni Økt intrakranielt trykk
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Bradykardi
	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Komplett atrioventrikulær blokk, Hjertearytmier (inkludert ventrikkel arytmier), atrieflimmer, ekstrasystoler (ventrikulær, supra-ventrikulær, bigemini-koblet),
	Ikke kjent	Hjertestans ⁴ Ventrikulær fibrillasjon Torsade de pointes Ventrikulær takykardi Elektrokardiogram – forlenget QT
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Respirasjonsforstyrrelse Respirasjonsdepresjon Laryngospasme Luftveisobstruksjon
	Mindre vanlige	Apné Astma Hypoksi
	Ikke kjent	Bronkospasme Dyspné ¹ Tungpusthet ¹ Holding av pust
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Brekninger
	Vanlige	Hypersekresjon av spytt
	Ikke kjent	Pankreatitt
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Hyperkalemi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Muskelstivhet
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatitt ^{1 2} Leversvikt ^{1 2} Levernekrose ^{1 2} Gulsott
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Tubulointerstitiell nefritt
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Kontaktdermatitt ¹ Kløe Utslett ¹ Høvent ansikt ¹ Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Frysninger Pyreksi
	Ikke kjent	Ubehag i brystet ¹ Malign hypertermi ^{1 2} Ødem
Undersøkelser	Vanlige	Unormal blodglukose Unormale leverfunksjonsprøver ⁵ Unormalt antall hvite blodlegemer Økt fluoridnivå i blodet ¹
	Mindre vanlige	Økt serumkreatinin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner	Vanlige	Hypotermi

¹ Se pkt. 4.8 – beskrivelse av utvalgte bivirkninger

² Se pkt. 4.4.

³ Se pkt. 4.8 – Pediatrisk populasjon

⁴ Det har vært veldig sjeldne rapporter om hjertestans etter markedsføring i forbindelse med bruk av sevofluran.

⁵ Det er rapportert om sporadiske tilfeller av forbigående forandringer i leverfunksjonstester med sevofluran, og referansesubstanser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forbigående økning av uorganisk fluornivå i serum kan forekomme under og etter sevoflurananestesi. Konsentrasjonene av uorganisk fluorid når som regel sitt maksimum innen to timer etter endt sevoflurananestesi og faller til preoperativt nivå i løpet av 48 timer. I kliniske studier var forhøyede fluoridkonsentrasjoner ikke assosiert med nedsatt nyrefunksjon.

Sjeldne rapporter av postoperativ hepatitt eksisterer. Etter markedsføring har det i tillegg vært sjeldne rapporter av leversvikt og hepatisk nekrose, assosiert med bruk av potente flyktige anestetika, inkludert sevofluran. Imidlertid kan den faktiske forekomst og forholdet til sevofluran ikke fastslås med sikkerhet når det gjelder disse hendelsene (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert kontaktdermatitt, utslett, dyspné, tungpusthet, ubehag i brystet, hevelse i ansiktet, hevelse i øyelokk, erytem, urtikaria, pruritis, bronkospasme, anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner er rapportert særlig i forbindelse med langvarig yrkesmessig eksponering for inhalasjonsanestetika, inkludert sevofluran.

For disponerte individer, kan potente inhalasjonsanestetika trigge en muskel-skjelett hypermetabolisk tilstand som medfører høyt oksygenbehov og det kliniske syndromet kjent som malign hypertermi (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Bruk av sevofluran har vært forbundet med anfall. Mange har forekommet hos barn og unge voksne fra 2 måneders alder, hvor de fleste ikke hadde noen disponerende risikofaktorer. Flere tilfeller rapporterte ingen samtidig bruk av legemidler, og minst ett tilfelle ble bekreftet ved elektroencefalografi (EEG). Selv om mange tilfeller var enkeltanfall som løste seg spontant eller etter behandling, har det også vært rapportert om tilfeller med flere anfall. Anfallene har inntruffet under eller rett etter induksjon av sevofluran, under oppvåkning og under postoperativ oppvåkning opptil en dag etter anestesi. Klinisk skjønn må utvises ved bruk av sevofluran hos pasienter med risiko for anfall (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Blant symptomer på overdosering er respirasjonsdepresjon og sirkulatorisk insuffisiens.

Ved overdosering bør følgende tiltak iverksettes: Administrasjon av sevofluran avbrytes og støttende tiltak iverksettes, opprettholdelse av frie luftveier hos pasienten og oppstart av kunstig eller kontrollert ventilasjon med rent oksygen, samtidig som det iverksettes tiltak som opprettholder en stabil kardiovaskulær funksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: anestetikum, generelt; halogenerte hydrokarboner, ATC-kode: N 01 AB 08

Sevofluran er et inhalasjonsanestetikum med halogenert metylisopropyleter som gir en hurtig induksjons- og oppvåkningsfase. MAC (minimum alveolær konsentrasjon) er aldersspesifikk (se pkt. 4.2).

Sevofluran gir tapt bevissthet, reversibel oppheving av smerter og motorikk, reduksjon av autonome reflekser, nedsatt respiratorisk og kardiovaskulær funksjon. Disse effektene er doseavhengige.

Sevofluran har en lav partisjonskoeffisient for blod/gass (0,65) som gir rask oppvåkning fra anestesi.

Kardiovaskulære effekter: Sevofluran kan produsere konsentrasjonsrelatert reduksjon av blodtrykket. Sevofluran produserer en sensibilisering av myokardium til den arytmiske effekten til eksogent administrert adrenalin. Denne sensibiliseringen tilsvarer den som produseres av isofluran.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sevofluran har liten oppløselighet i blod og vev, som medfører at det raskt oppnås tilstrekkelig alveolær konsentrasjon til å gi anestesi og en påfølgende rask eliminasjon til anesthesiopphør.

Hos mennesker metaboliseres < 5 % av absorbert sevofluran i leveren til heksafluorisopropanol (HFIP) med frigivelse av uorganisk fluorid og karbondioksid (eller et monokarbonfragment). Så snart HFIP dannes konjugeres det raskt til glukuronsyre og utskilles i urinen.

Den raske og omfattende lungeeliminasjonen av sevofluran reduserer den mengden som er tilgjengelig for metabolisme. Sevoflurans metabolisme induseres ikke av barbiturater.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for enkel og gjentatt dosetoksisitet for sevofluran viste ingen spesifikk organtoksisitet.

Reproduksjonsstudier:

Fertilitetsstudier på rotter antyder reduserte forplantnings- og graviditetsverdier etter gjentatt eksponering for anestesidoser. Studier av utviklingstoksisitet utført på rotter og kaniner viste ingen teratogen effekt. I subanestetiske konsentrasjoner under den perinatale fasen ble det påvist forlenget svangerskap hos rotter.

En studie på hannrotter har vist nedsatt spermmotilitet og konsentrasjon samt økt testikulær degenerering etter kronisk eksponering for sevofluran (1 MAC sevofluran inhalasjon i 7 eller 14 dager) sammenlignet med kontroller.

Publiserte studier på dyr (inkludert primater) ved doser som resulterer i lett til moderat anestesi, viser at bruk av bedøvelsesmidler i løpet av rask hjernevekst eller synaptogenese resulterer i cellefeil i den utviklende hjernen som kan knyttes til langvarige kognitive mangler. Den kliniske betydningen av disse ikke-kliniske funnene er ikke kjent.

Omfattende studier av mutagenisitet *in vitro* og *in vivo* med sevofluran gav negative resultater. Karsinogenisitetstudier ble ikke utført.

Påvirkning av sirkulasjonsfunksjon og oksygenforbruk: Resultater fra studier utført på hunder antyder at sevofluran ikke forårsaker noe koronar steal-syndrom og ikke forverrer tidligere myokardiskemi. Dyrestudier har vist at lever- og nyresirkulasjon opprettholdes godt med sevofluran.

Sevofluran reduserer den cerebrale metabolske verdien for oksygen ($CMRO_2$) på en måte som tilsvarer det som er observert for isofluran. En omtrentlig reduksjon på 50 % av $CMRO_2$ er observert ved konsentrasjoner som nærmer seg 2,0 MAC. Dyrestudier har vist at sevofluran ikke har noen stor innvirkning på den cerebrale blodstrømmen.

Virkningen av sevofluran på sentralnervesystemet: Hos dyr undertrykker sevofluran i stor grad den elektroencefalografiske (EEG) aktiviteten i en grad som kan sammenliknes med ekvipotente doser av isofluran. Det er ikke påvist at sevofluran er forbundet med epileptisk aktivitet ved normokapni eller hypokapni. I kontrast til enfluran har forsøk på å bringe frem anfallsliknende EEG-aktivitet under hypokapni med rytmisk hørbare stimuli, hatt negativt resultat.

Compound A: Compound A er et nedbrytingsprodukt av sevofluran som blir generert i absorbenter for karbondioksid. Dens konsentrasjon øker normalt ved økende temperatur i det absorberende stoffet, sevoflurankonsentrasjon og redusert flythastighet for frisk gass.

Studier utført på rotter har vist en dose og varighet for eksponeringsavhengig, reversibel nefrotoksisitet (enkeltcellenekrose i de proksimale tubulusscellene). Hos rottene ble det funnet bevis på nefrotoksisitet ved 25-50 ppm etter 6 og 12 timers eksponering. Relevans for mennesker er ukjent.

I kliniske studier var den høyeste konsentrasjonen av Compound A (ved bruk av natronkalk som absorbent for karbondioksid i kretsen) 15 ppm hos barn og 32 ppm hos voksne. I systemer som bruker bariumkalk som absorbent for karbondioksid, ble det funnet konsentrasjoner på opptil 61 ppm. Selv om erfaringen med anestetika med liten flyt er begrenset, finnes det til dags dato ingen bevis på nyresvikt på grunn av Compound A.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

I kliniske omgivelser gjennom direkte kontakt med CO₂-absorbenter (natronkalk og bariumhydroksidkalk), kan sevofluran degradere og produsere lave nivåer av Compound A (pentafluorisopropenylfluormetyler (PIFE)), og spormengder av Compound B (pentafluormetoksiisopropylfluormetyler (PMFE)). Interaksjon med absorbenter for karbondioksid er ikke unikt for sevofluran. Produksjon av nedbrytingsstoffer i anestesikretsen er et resultat av ekstraksjon av syreprotonet i nærvær av en sterk base (kaliumhydroksid (KOH) og/eller natriumhydroksid (NaOH)) som danner et alken (Compound A) fra sevofluran. Ingen dosejustering eller endring i klinisk praksis er nødvendig når det brukes kretser med gjenpust.

Høyere nivåer av Compound A oppnås ved bruk av bariumhydroksidkalk i stedet for natronkalk.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

250 ml aluminiumsflasker, føret med en intern beskyttelseslakk av epoksyfenolharpiks. Flaskene er lukket med:

- skrulokk av plast med et innerlag av polytetrafluoretylen (PTFE) laminat eller
- en forseglet, integrert ventil med komponenter av rustfritt stål, nylon, etylen-propylen kopolymer (EPDM) og polyetylen i kontakt med produktet.

Pakningsstørrelse: 1 og 6 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Sevofluran bør administreres med en fordamper kalibrert spesielt for sevofluran. Fylling skjer direkte fra flasken via en integrert ventil eller, i tilfelle av en flaske uten integrert ventil, med bruk av en passende adapter spesielt utformet for å passe til sevoflurane fordamper. Kun fordampere som er vist å være kompatible med dette legemidlet bør brukes i administreringen.

Man har erfart at sevofluran gjennomgår en degradering i nærvær av sterke Lewissyrer, som kan dannes på metall- eller glassoverflater under spesielle forhold. Bruk av fordampere som inneholder slike sterke Lewissyrer eller som kan danne dem under normale bruksforhold, må unngås.

Absorbenter for karbondioksid må ikke få tørke ut ved administrasjon av inhalasjonsanestetikumet. Hvis det mistenkes at absorbenten for karbondioksid kan tørke ut, må det erstattes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3412

9. DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.11.2005
Dato for siste fornyelse: 26.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2023