

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sevorane væske til inhalasjonsdamp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sevofluran

3. LEGEMIDDELFORM

Væske til inhalasjonsdamp.
Sevofluran er en klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Inhalasjonsanestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Premedisinering skal bestemmes utifra pasientens individuelle behov og anestesilogens skjønn.

Kirurgisk anestesi

For å sikre nøyaktig kontroll med avgitt konsentrasjon, skal Sevorane administreres med fordamper som er spesielt kalibrert for sevofluran.

Innledning av anestesi: Doseringen bør individualiseres. Titring til ønsket effekt gjøres i forhold til pasientens alder og kliniske status. Et korttidsvirkende barbiturat eller annet intravenøst anestesimiddel kan gis før inhalasjon av sevofluran. Innledning med sevofluran kan gis med oksygen eller en blanding av oksygen og lystgass. Ved innledning av anestesi gir en inspirert konsentrasjon av opp til 8 % sevofluran vanligvis kirurgisk anestesi innen 2 minutter, både hos voksne og barn.

Vedlikeholdsdosering: Kirurgisk anestesi kan opprettholdes med konsentrasjoner på 0,5-3 % med eller uten samtidig tilførsel av lystgass (se pkt. 4.4).

Som med andre inhalasjonsanestetika kreves det vanligvis lavere konsentrasjon for å vedlikeholde kirurgisk anestesi hos eldre.

Tabellen nedenfor angir gjennomsnittlige MAC-verdier for ulike aldersgrupper.

Tabell 1 ALDERENS EFFEKT PÅ MAC FOR SEVOFLURAN		
PASIENTENS ALDER (ÅR)	SEVOFLURAN I OKSYGEN	SEVOFLURAN I 65 % N₂O/35 % O₂
0-1 måned*	3,3 %	Ikke målt
1-<6 måneder	3,0 %	Ikke målt
6 måneder-< 3 år	2,8 %	2,0 %**
3-12	2,5 %	Ikke målt
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %

* Nyfødte med fullgått svangerskap. MAC hos premature barn er ikke fastslått.
** Til barn 1-< 3 år ble 60 % N₂O/40 % O₂ benyttet.

Sevofluran sensibiliserer, i relativt beskjedne grad, myokardiet for den arytmogene effekten av eksogent tilført adrenalin (tilsvarende som for isofluran).

Oppvåkning: Oppvåkningen skjer vanligvis raskt etter sevoflurananestesi. Pasientene kan derfor ha behov for tidlig postoperativ smertelindring.

Eldre

MAC-verdier (minste alveolære konsentrasjon) for sevofluran avtar med økende alder og ved tilsetning av lystgass. Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av sevofluran for å oppnå MAC hos en 80 år gammel person er omtrent 50 % av konsentrasjonen for en 20-åring.

Pediatrisk populasjon

Se tabell 1 for MAC-verdier hos pediatriske pasienter med hensyn på alder.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Sevorane skal ikke anvendes til pasienter med kjent overfølsomhet for sevofluran eller andre halogenerte inhalasjonsanestetika (f. eks. med tidligere mistenkt nedsatt leverfunksjon (vanligvis med forhøyede leverenzym), feber eller leukocytose og/eller eosinofili etter bruk av halogenerte inhalasjonsanestetika).

Sevofluran er kontraindisert hos pasienter der generell anestesi er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sevorane bør kun administreres av personer med opplæring innen administrasjon av generell anestesi. Utstyr til opprettholdelse av frie luftveier, kunstig åndedrett og oksygentilførsel, samt hjerteredning skal være lett tilgjengelig.

Da anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner er sett ved bruk av Sevorane (se pkt. 4.8) skal utstyr og medikament til behandling av slike reaksjoner alltid være tilgjengelig.

Man må vite eksakt konsentrasjonen av sevofluran levert fra fordamper. Ettersom flyktige anestetika har ulike fysiske egenskaper, skal Sevorane administreres med fordamper som kun er kalibrert spesielt for sevofluran, slik at administrert konsentrasjon kan kontrolleres nøyaktig. Administrasjon av generelle anestetika må doseres individuelt basert på pasientens respons. Hypotensjon og respirasjonshemming øker med økende anestesidybde.

Sevofluran kan forårsake respirasjonsdepresjon som kan forsterkes av premedisinering med narkotiske stoffer eller andre midler med en depressiv effekt på respirasjonen. Respirasjonen skal overvåkes og om nødvendig assisteres (se pkt. 4.8).

Malign hypertermi:

Hos predisponerte pasienter kan potente inhalasjonsanestetika utløse en hypermetabolsk tilstand i skjelettmuskulatur som medfører høyt oksygenbehov og et klinisk syndrom kjent som malign hypertermi. Dette kan være fatalt. Tidlige symptomer er hyperkapni, og kan inkludere muskelstivhet, takykardi, takypné, cyanose, arytmier, og/eller ustabil blodtrykk. Noen av disse uspesifikke symptomene kan også forekomme under lett anestesi, akutt hypoksi, hyperkapni og hypovolemi.

Behandling av malign hypertermi inkluderer seponering av den utløsende faktor (f.eks. sevofluran), intravenøs tilførsel av dantrolennatrium og annen støttende behandling. Slik støttende behandling

inkluderer omfattende innsats for å gjenopprette normal kroppstemperatur, støttende behandling til luftveier og sirkulasjon, og behandling av unormal elektrolytt- og syre-base-balanse. Da nyresvikt kan oppetre som senkomplikasjon, bør pasientens urinmengde observeres og om mulig opprettholdes.

Hyperkalemi:

Bruk av inhalasjonsanestetika har vært assosiert med sjeldne tilfeller av hyperkalemi som har medført hjertearytmier (noen fatal) hos barn postoperativt. Pasienter med latent eller tydelig nevromuskulær sykdom, spesielt Duchennes muskeldystrofi, ser ut til å være mest sårbare. Samtidig bruk av succinylkolin har vært assosiert med de fleste, men ikke alle, av disse tilfellene. Disse pasientene opplevde også signifikante økninger i serumkreatinkinasenivåer og, i noen tilfeller endringer i urinsammensetning som samsvarer med myoglobinuri. Tross likheter med malign hypertermi hadde ingen av disse pasientene tegn eller symptomer på muskelstivhet eller hypermetabolsk tilstand. Tidlig og aggressiv intervensjon for å behandle hyperkalemi og arytmier, samt evaluering av latent nevromuskulær sykdom anbefales.

Det er mottatt isolerte rapporter på QT-forlengelse, som meget sjeldent har vært assosiert med torsade de pointes (i uvanlige tilfeller, fatale). Forsiktighet bør utvises ved administrasjon av sevofluran til disponerte pasienter.

Det er mottatt isolerte rapporter på ventrikulær arytmi hos pediatriske pasienter med Pompes sykdom.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av generelle anestetika, inkludert sevofluran, hos pasienter med mitokondrielle sykdommer.

Leverysykdommer:

Svært sjeldne tilfeller av lett, moderat og alvorlig postoperativ nedsatt leverfunksjon eller hepatitt med eller uten gulsott har blitt rapportert etter markedsføring.

Klinisk skjønn skal utvises ved bruk av sevofluran hos pasienter med underliggende leversykdommer eller under behandling med legemidler som nedsetter leverfunksjonen (se pkt. 4.8).

Gjentatt eksponering for halogenerte hydrokarbonanestetika, inkludert sevofluran, innenfor en relativt kort periode (spesielt dersom intervallet er mindre enn 3 måneder) kan gi økt risiko for leverskade.

Ved vedlikeholdsanestesi kan økte konsentrasjoner av sevofluran gi en doseavhengig senkning av blodtrykket. Kraftig blodtrykksfall kan relateres til anestesidybden og kan korrigeres ved reduksjon av inspirert konsentrasjon av sevofluran. Spesiell forsiktighet bør utvises ved dosebestemmelse for pasienter som er hypovolemetiske, hypotensive eller har redusert hemodynamikk, f.eks. grunnet samtidig bruk av andre legemidler.

Som for alle anestetika er det viktig å vedlikeholde hemodynamisk stabilitet for å unngå myokardiskemi hos pasienter med koronarsykdom.

Rekonvalesens fra generell anestesi bør overvåkes nøye før pasienten skrives ut fra postanestesi avdelingen.

Selv om gjenvinning av bevissthet etter administrasjon av sevofluran vanligvis oppnås innen noen minutter, har ikke påvirkningen av den intellektuelle funksjonen to til tre dager etter anestesi blitt studert. Som for andre anestetika kan små humørendringer vedvare i flere dager etter administrasjon (se pkt. 4.7).

Utskiftning av uttørket CO₂-absorber

Sjeldne tilfeller av ekstrem varme, røyk og/eller spontan brann i anesthesiapparatet er rapportert ved bruk av sevofluran sammen med uttørket CO₂-absorber, spesielt de som inneholder kaliumhydroksid. En uvanlig forsinket stigning eller uventet fall i inspirert sevoflurankonsentrasjon sammenlignet med fordampersens innstilling kan være tegn på overoppheting av CO₂-absorberbeholderen.

En eksoterm reaksjon, forsterket sevoflurannedbrytning og dannelsen av nedbrytningsprodukter kan forekomme når CO₂-absorberen tørker ut, som f.eks. etter en lengre periode med strøm av tørr gass

gjennom beholderen med CO₂-absorber. Sevoflurans nedbrytningsprodukter (metanol, formaldehyd, karbonmonoksid og forbindelse A, B, C og D) ble observert i respirasjonskretsen i et eksperimentelt anesthesiapparat med uttørkede CO₂-absorbere og maksimal sevoflurankonsentrasjon (8 %) over en lengre periode (≥ 2 timer). Konsentrasjonene av formaldehyd observert i respirasjonskretsen (med natriumhydroksidholdige absorbenter) samsvarte med nivåer som er vist å føre til mild respiratorisk irritasjon. Den kliniske relevansen av de nedbrytningsproduktene som ble observert i denne ekstreme eksperimentelle modellen er ukjent.

Ved mistanke om at CO₂-absorber kan være uttørket skal den byttes før sevofluran administreres. Fargeindikatoren i CO₂-absorberen endres ikke nødvendigvis av uttørking. Mangel på markant fargeendring skal derfor ikke tas som et tegn på tilstrekkelig fuktighet. CO₂-absorber skal skiftes regelmessig uavhengig av fargen på fargeindikatoren.

Nedsatt nyrefunksjon:

Antallet pasienter med nedsatt nyrefunksjon (serumkreatin > 130 µmol/liter) som er blitt studert er for lite, derfor er sikkerheten av bruk av sevofluran hos denne gruppen ikke fullstendig klarlagt. Sevofluran bør derfor anvendes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

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 har blitt rapportert i sammenheng med bruk av sevofluran (se pkt. 4.4 og 4.8).

Bruk av sevofluran har blitt forbundet med forekomst av anfall hos barn, ungdom og voksne, både med eller uten predisponerende risikofaktorer. Pasienter med risiko for anfall bør vurderes nøye før sevofluran brukes. Hos barn bør anestesi dybden begrenses. EEG kan brukes til å optimalisere sevoflurandosen og til overvåkning for å unngå utvikling av anfallsaktivitet hos pasienter som er predisponert for anfall (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon:

Bruk av sevofluran har blitt forbundet med anfall. Flere har forekommet hos barn og ungdom fra 2 måneders alder, de fleste av disse hadde ingen predisponerende risikofaktorer. Klinisk skjønn bør utvises ved bruk av sevofluran hos pasienter som kan ha risiko for anfall (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beta-sympatomimetika som isoprenalin og alfa- og beta-sympatomimetika som adrenalin og noradrenalin bør brukes med forsiktighet under sevofluran-narkose, på grunn av en potensiell risiko for ventrikkelarytmier.

Ikke-selektive MAO-hemmere: Risiko for krise under operasjonen. Behandlingen bør avbrytes 15 dager før operasjon.

Samtidig bruk av succinylkoline med inhalasjonsanestetika har vært assosiert med sjeldne økninger av kaliumnivå i serum som har resultert i hjertearytmier og død hos barn under den postoperative perioden (se pkt. 4.4).

Sevofluran kan føre til markert hypotensjon hos pasienter behandlet med kalsiumantagonister, spesielt dihydropyridinderivater.

Forsiktighet bør utvises når kalsiumantagonister gis samtidig som inhalasjonsanestetika på grunn av additiv negativ inotrop effekt.

Sevofluran er vist å være sikker og effektiv ved samtidig administrasjon av et bredt spekter av midler normalt brukt i kirurgiske situasjoner, slik som legemidler som påvirker sentralnervesystemet og det autonome nervesystem, muskelrelaksantia, antiinfektiva (inkludert aminoglykosider), hormoner og syntetiske substitutter, blodderivater og kardiovaskulære legemidler, inkludert epinefrin.

Epinefrin/adrenalin: Som isofluran sensibiliserer sevofluran myokardet overfor den arytmogene effekten av eksogent administrert adrenalin.

Indirekte virkende sympatomimetika: Risiko for akutt hypertensiv episode ved samtidig bruk av sevofluran og indirekte virkende sympatomimetika (amfetamin, efedrin).

Betablokkere: Sevofluran kan øke de negativ ionotrope, kronotrope og dromotrope effektene av betablokkere ved å hemme kardiovaskulære kompensasjonsmekanismer.

Verapamil: Svekkelse av atrioventrikulær ledning ble observert da verapamil og sevofluran ble administrert samtidig.

Indusere av CYP 2E1: Legemidler og stoffer som øker aktiviteten av cytokrom P450 isoenzym CYP 2E1, slik som isoniazid og alkohol, kan øke metabolismen av sevofluran og føre til signifikante økninger av fluoridkonsentrasjoner i plasma. Samtidig bruk av sevofluran og isoniazid kan forsterke den levertoksiske effekten av isoniazid.

Johannesurt: Alvorlig hypotensjon og forsinket oppvåkning fra anestesi med halogene inhalasjonsanestetika har blitt rapportert hos pasienter som hadde brukt Johannesurt over lang tid.

Barbiturater: Sevofluran kan brukes sammen med barbiturater.

Benzodiazepiner og opiater: Benzodiazepiner og opiater forventes å redusere MAC for sevofluran (på samme måte som hos andre inhalasjonsanestetika). Sevofluran kan brukes sammen med benzodiazepiner og opiater.

Ved kombinasjon med sevofluran kan opiater som alfentanil og sufentanil gi et synergistisk fall i puls, blodtrykk og respirasjonshastighet.

Lystgass: Som for andre halogenerte flyktige anestesimidler avtar MAC for sevofluran når det administreres i kombinasjon med dinitrogenmonoksid (lystgass). MAC-ekvivalenten reduseres med omtrent 50 % hos voksne og 25 % hos barn (se pkt. 4.2).

Nevromuskulære hemmere: Som andre inhalasjonsanestetika påvirker sevofluran både intensitet og varighet av nevromuskulær blokade forårsaket av ikke-depolariserende muskelrelaxerende midler. Når sevofluran brukes som tillegg til alfentanil-N₂O-anestesi, forsterkes den nevromuskulære blokaden av pancuronium, vecuronium eller atracurium. Dosejustering for disse muskelrelaxerende midlene i kombinasjon med sevofluran tilsvarer doseendringen med isofluran. Effekten av sevofluran på suksinylkolin og varighet av depolariserende nevromuskulær blokade, har ikke vært studert.

Dosereduksjon av nevromuskulærblokkerende midler under innledning av anestesi kan medføre forsinket inntreden av betingelser egnet for endotrakeal intubering eller utilstrekkelig muskelrelaksasjon, da forsterkning av nevromuskulærblokkerende midler ses noen få minutter etter oppstart av sevofluranadministrasjon.

Blant ikke-depolariserende midler har interaksjoner med vecuronium, pancuronium og atracurium vært studert. I fravær av spesifikke retningslinjer: (1) for endotrakeal intubering, skal dosen av ikke-depolariserende muskelrelaksantia 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 tilleggsdoser av muskelrelaksantia bør styres av responsen på nervestimulering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Da det ikke foreligger tilstrekkelig data på bruk av sevofluran hos gravide kvinner skal Sevofluran ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Fødsel og forløsning

Den dokumenterte sikkerheten av sevofluran til anestesi ved keisersnitt er begrenset. I en klinisk studie ble det ikke sett uheldige effekter ved bruk av sevofluran til anestesi ved keisersnitt.

Sikkerheten av sevofluran under fødsel og vaginal forløsning er ikke klarlagt.

Som andre inhalasjonsanestetika har sevofluran en avslappende effekt på uterus med mulig risiko for uterin blødning. Klinisk skjønn bør utvises ved bruk av sevofluran under fødselsanestesi.

Amming

Det er ukjent om sevofluran eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. På grunn av mangelfull dokumentasjon bør ammende kvinner rådes til å avbryte amming i 48 timer etter administrasjon av sevofluran, samt kaste all morsmelk produsert i løpet av dette oppholdet.

Fertilitet

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotte og kanin har ikke vist redusert fertilitet av sevofluran ved doser opp til 1 MAC.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Selv om bevissthet vanligvis gjenvinnes i løpet av noen minutter etter sevofluranadministrasjon, er påvirkning av intellektuell funksjon to eller tre dager etter anestesi ikke undersøkt. Som med andre anestetika kan små humørforandringer vedvare i flere dager etter administrasjon. Pasienter bør informeres om at evne til å gjennomføre aktiviteter som krever mental årvåkenhet, som bruk av motorkjøretøy eller farlige maskiner, kan være nedsatt en viss tid etter generell anestesi (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sevofluran kan i likhet med alle potente inhalasjonsanestetika forårsake doseavhengig kardiorespiratorisk hemming. De fleste bivirkningene er milde eller moderate og forbigående. Kvalme, oppkast og delirium er observert i den postoperative perioden, og er en vanlig følge av kirurgi og generell anestesi, som kan bero på inhalasjonsanestetikumet, andre legemidler gitt intra- eller postoperativt, samt pasientens reaksjon på det kirurgiske inngrepet.

De vanligst rapporterte bivirkningene var følgende:

Hos voksne pasienter: hypotensjon, kvalme og oppkast;

Hos eldre pasienter: bradykardi, hypotensjon og kvalme;

Hos barn: uro, hoste, oppkast og kvalme.

Tabellarisk oppsummering av bivirkninger

Alle bivirkninger med mulig relasjon til sevofluran i kliniske studier og i rapporter etter markedsføring er presentert i tabellen under etter MedDRA organklasser, foretrukket benevnelse og frekvens.

Følgende frekvensgrupperinger brukes: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte tilfeller.

Det er ikke mulig å anslå faktisk forekomst (frekvens) av bivirkninger fra spontanrapportering etter markedsføring. Dette er frivillig rapportering fra en populasjon hvor graden av eksponering er ukjent, dessuten er det vanskelig å fastslå en årsakssammenheng med sevofluraneksponering. Frekvensen av slike bivirkninger er "ukjent". Type, alvorlighetsgrad og frekvens av bivirkninger hos pasienter behandlet med sevofluran var sammenlignbare med bivirkninger hos pasienter behandlet med referanselegemiddel.

Bivirkningsdata fra kliniske studier og etter markedsføring

Oppsummering av de mest frekvente bivirkninger med sevofluran i kliniske studier og etter markedsføring		
Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon ¹ Anafylaktoid reaksjon Overfølsomhet ¹
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Uro
	Ikke kjent	Delirium
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Søvnighet Svimmelhet Hodepine
	Ikke kjent	Kramper ^{2, 3} Dystoni
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Bradykardi
	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Fullstendig atrioventrikulærblokk
	Ikke kjent	Hjertestans ⁴ Forlenget QT intervall (assosiert med torsades de pointes)
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Respirasjonsforstyrrelser Laryngospasme
	Ikke kjent	Bronkospasme Kortpusthet ¹ Tungpusthet ¹ Respirasjonsdepresjon ²
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Oppkast
	Vanlige	Økt spyttsekresjon
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatitt ^{1, 2} Leversvikt ^{1, 2} Levernekrose ^{1, 2}
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Kløe Utslett ¹ Urticaria Kontaktdermatitt ¹ Hovent ansikt ¹

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Ikke kjent	Frysninger Feber Malign hypertermi ^{1, 2} Ubehag i bryst ¹
Undersøkelser	Vanlige	Unormal blodglukose Unormale leverfunksjonsprøver ⁵ Unormalt antall hvite blodlegemer Økt fluoridnivå i blodet ¹
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	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 er mottatt svært sjeldne rapporter på hjertestans ved bruk av sevofluran i perioden etter markedsføring.

⁵ Forbigående leverfunksjonsforandringer er av og til rapportert med sevofluran og referansesubstanser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forbigående økning av uorganisk fluoridnivå i serum kan oppstå under og etter sevoflurananestesi. Konsentrasjonen 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 forhøyet fluoridkonsentrasjon ikke forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

Etter markedsføring er det rapportert enkelte tilfeller av postoperativ hepatitt, leversvikt og levernekrose forbundet med bruk av potente flyktige anestetika, inkludert sevofluran. Likevel kan ikke den faktiske forekomsten og sammenhengen med sevofluran i disse tilfellene fastsettes med sikkerhet (se pkt. 4.4).

Det er rapportert enkelte tilfeller av hypersensitivitet (inkludert kontaktdermatitt, utslett, kortpustethet, tungpustethet, ubehag i bryst, hovent ansikt eller anafylaktisk reaksjon), spesielt i forbindelse med langvarig yrkesmessig eksponering for inhalerte anestetika, inkludert sevofluran.

Hos mottakelige individer kan potente inhalasjonsanestetika trigge en hypermetabolsk tilstand i skjelettmuskel som medfører høyt oksygenbehov og det kliniske syndromet kjent som malign hypertermi (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Bruk av sevofluran har blitt forbundet med anfall. Flere av disse har forekommet hos barn og ungdom fra 2 måneders alder, de fleste av disse hadde ingen predisponerende risikofaktorer. Klinisk skjønn bør utvises ved bruke av sevofluran hos pasienter som kan ha 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: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør følgende tiltak iverksettes: Avbryt tilførselen av legemidlet, opprett frie luftveier, start assistert eller kontrollert ventilasjon med rent oksygen og oppretthold adekvat kardiovaskulær funksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Generelle anestetika, ATC-kode: N01A B08

Sevofluran er et potent inhalasjonsanestetikum.

De kliniske effektene av sevofluran endres raskt etter endringer i inspirert konsentrasjon.

Oppvåkningen skjer raskt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Sevofluran har relativt lav blod/gass-fordelingskoeffisient, som medfører at alveolærkonsentrasjonen raskt øker ved innledning og raskt avtar når tilførselen av anestesimiddelet opphører. Dette er vist i en klinisk studie der inspirert og "end-tidal" konsentrasjon av halogenerte anestetika (F_I og F_A) ble målt. F_A / F_I (wash-in)-verdien ved 30 minutter var 0,85 for sevofluran. F_A / F_{A0} (wash-out)-verdien etter 5 minutter var 0,15 for sevofluran.

Hos menneske metaboliseres <5 % av sevofluran i leveren til heksafluorisopropanol (HFIP) med frisetting av uorganisk fluorid. HFIP konjugeres raskt med glukuronsyre og utskilles i urinen. Den raske lungeelimineringen av sevofluran begrenser den mengde som finnes tilgjengelig for metabolisme. Metabolismen av sevofluran induseres ikke av barbiturater.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sevofluran har vist lav akutt toksisitet hos rotte, mus, kanin, hund og ape. Død som følge av eksponering for letale konsentrasjoner skyldtes respirasjonshemming. Eksponering var ikke forbundet med spesifikk organtoksitet eller utviklingstoksitet hos forsøksdyr. Det ga ingen funksjonelle eller morfologiske skader eller reproduksjonstoksitet hos rotte.

Resultater fra studier på hund indikerer at sevofluran ikke forårsaker coronary steal syndrom eller forverrer tidligere myokardiell issemi.

Sevofluran senker den cerebrale metaboliseringsgraden for oksygen ($CMRO_2$) analogt med hva som ses med isofluran. Cirka 50 % reduksjon av $CMRO_2$ er observert ved konsentrasjoner som nærmer seg 2,0 MAC. Dyrestudier har vist at sevofluran ikke har signifikant effekt på cerebral gjennomblødning.

Publiserte dyrestudier (inkludert primater) ved doser som resulterer i lett til moderat anestesi, viser at bruk av anestetika i en periode med hurtig hjernevekst eller synaptogenese resulterer i celletap i den utviklende hjernen, dette kan knyttes til langvarige kognitive mangler. Den kliniske relevansen av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

I en studie på kanin viste det seg at den elektroencefalografiske (EEG-) aktiviteten undertrykkes signifikant av sevofluran, og at sevofluran i så måte kan sammenlignes med ekvipotente doser av isofluran.

I en studie på katt påvirket sevofluran EEG-aktiviteten på en måte som tyder på konvulsivt potensial. Men en konsentrasjon på 5 % ble det utløst krampetilstand hos visse dyr. Også hos rotte er det påvist lignende effekt på EEG-mønsteret.

I en studie på hund ble det ikke sett tegn til epileptiform aktivitet under normokapni eller hypokapni. I motsetning til enfluran har forsøk å fremkalle anfallsliknende EEG-aktivitet under hypokapni med rytmiske audiostreamer, vært negativt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Vann 300 – 1000 ppm.

6.2 Uforlikeligheter

Sevofluran er kjemisk stabilt. Ingen påvisbar nedbrytning skjer i nærvær av sterke syrer eller sterk varme. Den eneste kjente nedbrytningsreaksjonen med klinisk anvendelse er den som skjer ved direkte kontakt med absorpsjonsmidler for karbondioksyd (Soda lime (natronkalk)), hvilke gir lave nivåer av pentafluorisopropanylfluormetyler (PIFE).

6.3 Holdbarhet

Glassflaske: 3 år.

Plastflaske: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassflaske 250 ml.

Plastflaske 250 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sevorane skal administreres ved hjelp av en fordamper som er spesielt kalibrert for sevofluran og med anvendelse av et påfyllingssystem med nøkkel, som er utformet for Sevorane spesialfordampere eller andre egnede fyllesystemer for Sevorane spesialfordampere.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

94/02615

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.08.1996

Dato for siste fornyelse: 26.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2021