

11. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Sojourn, væske til inhalationsdamp**

1. **D.SP.NR.**

 27106

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Sojourn

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Sevofluran 100%.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Ingen.

Det færdige produkt består kun af den aktive ingrediens, se pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Væske til inhalationsdamp.

Klar, farveløs, flygtig væske.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi hos voksne og pædiatriske patienter i alle aldre, herunder fuldbårne nyfødte (se pkt. 4.2 for detaljer om alder).

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Præmedicinering bør vælges i henhold til den enkelte patients behov og narkoselægens skøn.

**Kirurgisk anæstesi:**

Sevofluran bør gives via en fordamper, der er specielt kalibreret til brug af sevofluran, således at den afgivne koncentration kan kontrolleres nøjagtigt.

MAC (minimum alveolær koncentration)-værdier for sevofluran falder i takt med alderen og med tilføjelsen af lattergas. Doseringen bør individualiseres og titreres til den ønskede virkning i henhold til patientens alder og kliniske status. Gennemsnitlige MAC-værdier for forskellige aldersgrupper er angivet i nedenstående tabel.

|  |
| --- |
|  Tabel 1: MAC-værdier for Voksne og Pædiatriske patienter efter alder |
| Patientens Alder (år) | Sojourn 100% væske til inhalationsdamp i ilt | Sojourn 100% væske til inhalationsdamp i 65% N2O/35% O2  |
| 0 – 1 måneder\* | 3,3% | 2,0%\*\* |
| 1 - < 6 måneder | 3,0% |
| 6 måneder - < 3 år | 2,8% |
| 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 har gået fuld graviditetslængde igennem. MAC hos for tidligt fødte børn er ikke fastlagt.

\*\* For pædiatriske patienter mellem 1 - < 3 år blev 60% N2O/40% O2 brugt.

**Anæstesiinduktion**

Dosis bør individualiseres og titreres til den ønskede effekt i henhold til patientens alder og kliniske status. Et hurtigtvirkende barbiturat eller et andet intravenøst induktionmiddel kan administreres efterfulgt af indånding af sevofluran.

Induktion med sevofluran kan kun opnås.ved inhalation af 0,5-1,0% sevofluran i ilt (O2) med eller uden lattergas (N2O), med stigninger på 0,5-1,0% sevofluran, til maksimalt 8% hos voksne og børn, indtil den ønskede dybde af anæstesien opnås.

Hos voksne producerer inhalerede koncentrationer på op til 5% sevofluran normalt kirurgisk anæstesi på mindre end 2 minutter. Hos børn producerer inhalerede koncentrationer på op til 7% sevofluran normalt kirurgisk anæstesi på mindre end 2 minutter.

**Vedligeholdelse af anæstesi**
Kirurgiske niveauer af anæstesi kan opretholdes ved inhalation af 0,5-3% sevofluran.i O2 med eller uden samtidig brug af N2O.

**Emergence:**

Emergencetider er generelt korte efter sevofluran-anæstesi. Derfor kan patienterne kræve tidlig postoperativ smertelindring. Når al bedøvelsesadministration er stoppet, skal patientens luftveje ventileres med 100% ilt indtil fuldstændig opvågning.

**Ældre:**

MAC falder med alderen. Den krævede gennemsnitskoncentration af sevofluran til opnåelse af MAC hos en 80-årig er cirka 50 % lavere end hos en person på 20 år.

**Pædiatrisk population:**

MAC-værdier for pædiatriske patienter i henhold til alder ved brug i oxygen med eller uden samtidig brug af dinitrogenoxid er angivet i tabel 1.

Nedsat nyrefunktion:

På grund af det lille antal patienter med nedsat nyrefunktion (baseline serumkreatinin større end 1,5 mg / dl) undersøgt, er sikkerheden ved administration af sevofluran i denne gruppe ikke fuldtstændig fastlagt. Sevofluran bør derfor administreres med forsigtig-hed til patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration:

Inhalation. Sevofluran skal gives enten via ansigtsmaske eller via endotrakealtube. Sevofluran bør kun administreres af personer uddannet i administrationen af ​​generel anæstesi. Faciliteter for vedligeholdelse af frie luftveje, kunstig ventilation, ilttilførsel og kredløbsbehandling skal være umiddelbart tilgængelige. Sevofluran bør gives via en fordamper specielt kalibreret til brug af sevofluran, således at den afgivne koncentration kan kontrolleres nøjagtigt. Hvis det kuldioxid-absorberende middel kan være udtørret, skal det udskiftes, før brugen af ​​sevofluran. (se pkt. 4.4.)

**4.3 Kontraindikationer**

Sevofluran bør ikke anvendes til patienter med kendt eller mistænkt overfølsomhed over for sevofluran eller andre halogenerede anæstetika (f.eks. leverfunktionsforstyrrelser, feber eller leukocytose af ukendt årsag efter anæstesi med et af disse midler i anamnesen).

Sevofluran er også kontraindiceret hos patienter med kendt eller mistænkt genetisk disposition for malign hypertermi.

Sevofluran er kontraindiceret hos patienter, hos hvem generel anæstesi er kontraindiceret.

Sevofluran bør ikke anvendes til patienter med tidligere tilfælde af uforklarlig moderat / alvorligt nedsat leverfunktion samt gulsot, feber og/eller eosinophililia i forbindelse med halogenerede anæstetika.

Sevofluran bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har fået konstateret hepatitis på grund af et halogeneret inhalationsanæstetikum, eller der tidligere har udviklet uforklarlig moderat til svær hepatisk dysfunktion med gulsot, feber og eosinofili efter anæstesi med sevofluran.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sevofluran kan forårsage respirationsdepression, som kan forøges af narkotisk præmedicinering eller andre midler, der forårsager respirationsdepression. Vejrtrækningen skal overvåges og om nødvendigt understøttes.

Sevofluran bør kun administreres af personer, der er uddannet i administration af generelle anæstetika. Der skal være umiddelbar adgang til faciliteter til opretholdelse af frie luftveje, kunstig ventilation, iltberigelse og kredsløbsbehandling. Alle patienter, der bliver bedøvet med sevofluran, bør holdes under konstant monitorering, der omfatter elektrokardiogram (EKG), blodtryk (BP), iltmætning og måling af kuldioxid (CO2) i udåndet respirationsluft.

Det skal være klarlagt, præcist hvilken sevoflurankoncentration, der afgives fra fordamperen. Da flygtige anæstetika har forskellige fysiske egenskaber, må der kun anvendes fordampere, der er specifikt kalibreret til sevofluran. Generel anæstesi skal administreres i henhold til patientens individuelle respons. Hypotension og respirationsdepression øges i takt med, at anæstesien bliver dybere.

Under brugen af halogenerede inhalationsanæstetika såsom sevofluran kan der i isolerede tilfælde udvikles en AV -forbindelsesrytme, især når et vagolytisk lægemiddel såsom atro-pin er givet på forhånd.

Opvågning delirium er omkring 2-3 gange mere almindelig hos små børn under seks år end hos voksne. Agitation i opvågning af anæstesi hos små børn er blevet rapporteret hyppigere med kortvågne bedøvelsesmidler såsom sevofluran sammenlignet med nogle andre bedøvelsesmidler med længere opvågningstider, såsom propofol og halothan. Hurtig fremkomst hos børn kan være forbundet med uro og manglende samarbejde (i ca. 25% af tilfældene).

Som med andre halogenerede inhalationsanæstetika har sevofluran en dilaterende effekt på det systemiske og koronararteriesystem. Derfor bør sevofluran anvendes med forsig-tighed til patienter med koronar hjertesygdom, og det er vigtigt at opretholde normal hæmody-namik for at undgå myokardiskæmi hos disse patienter.

**Malign hypertermi**

Hos følsomme patienter kan potente inhalationsanæstetika udløse en hypermetabolisk tilstand i skeletmuskulaturen, der fører til et stort behov for oxygen og det kliniske syndrom kaldet malign hypertermi. Det kliniske syndrom viser sig ved hyperkapni og kan omfatte muskelstivhed, takykardi, takypnø, cyanose, arytmi og/eller ustabilt blodtryk. Visse af disse ikke-specifikke tegn kan også indtræde under let anæstesi, akut hypoksi, hyperkapni og hypovolæmi.

I de kliniske forsøg blev der indberettet ét tilfælde af malign hypertermi. Derudover er der rapporteret om malign hypertermi efter markedsføringen. Nogle af disse tilfælde var fatale.

Behandlingen omfatter seponering af udløsende midler (f.eks. sevofluran), administration af intravenøs dantrolennatrium (se ordinationsinformation for intravenøs dantrolennatrium vedrørende yderligere oplysninger om patientbehandling) samt understøttende behandling. Sådan behandling omfatter tiltag til normalisering af kropstemperatur, understøttelse af respiration og kredsløb efter behov og håndtering af elektrolyt-, væske-, syre- og baseforstyrrelser. Nyresvigt kan indtræde senere, og urinflowet bør monitoreres og om muligt understøttes. Brug af inhalationsanæstetika er blevet forbundet med sjældne stigninger i serumkaliumniveauerne, som har resulteret i hjertearytmi og død hos pædiatriske patienter i den postoperative periode.

**Perioperativ hyperkaliæmi**

Brug af inhalationsanæstetika er blevet forbundet med sjældne stigninger i serumkaliumniveauerne, som har resulteret i hjertearytmi og død hos pædiatriske patienter i den postoperative periode. Patienter med latent eller åbenlys neuromuskulær sygdom, særligt Duchennes muskeldystrofi, synes at være mere udsatte herfor. De fleste, men ikke alle, af disse tilfælde har været forbundet med samtidig brug af succinylcholin. Disse patienter havde også signifikant forøgede serumniveauer af kreatinkinase og i visse tilfælde ændringer i urinen, der stemte overens med myoglobinuri. Selvom dette ligner malign hypertermi, udviste ingen af disse patienter tegn eller symptomer på muskelstivhed eller hypermetabolisk tilstand. Det anbefales at gribe tidligt og aggressivt ind for at behandle hyperkaliæmi og refraktær arytmi og at evaluere for latent neuromuskulær sygdom i det efterfølgende forløb. Hvis der er mistanke om en neuromuskulær sygdom, bør yderligere evaluering finde sted.

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af QT-forlængelse, som i meget sjældne tilfælde var forbundet med torsades de pointes (hvoraf enkeltstående tilfælde var fatale). Der bør udvises forsigtighed ved administration af sevofluran til følsomme patienter.

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af ventrikulær arytmi hos pædiatriske patienter med Pompes sygdom.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af generel anæstesi, herunder sevofluran, til patienter med mitokondriesygdomme.

**Lever**

Efter markedsføringen er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af mild, moderat og svær postoperativ hepatisk dysfunktion eller hepatitis med eller uden ikterus.

Der bør foretages en klinisk vurdering, når sevofluran anvendes hos patienter, der har underliggende leversygdomme, eller som er i behandling med lægemidler, der forårsager hepatisk dysfunktion. Hos patienter, der har oplevet leverskade, gulsot, uforklarlig feber eller eosinofili efter administration af andre inhalationsanæstetika, anbefales det at undgå administration af sevofluran, hvis anæstesi med andre intravenøse lægemidler eller regional anæstesi er mulig (se pkt. 4.8).

Patienter, der gentagne gange eksponeres for halogenerede kulbrinter, herunder sevofluran, med relativt korte intervaller, kan have en øget risiko for leverskade.

**Generelt**

Øgning af sevoflurankoncentrationen under vedligeholdelse af anæstesi resulterer i dosisafhængige fald i blodtrykket. Markant blodtryksfald kan være relateret til dybden af anæstesi, og kan i så tilfælde korrigeres ved at reducere den inhalerede koncentration af sevofluran. På grund af sevoflurans uopløselighed i blod kan hæmodynamiske forandringer indtræde hurtigere end med visse andre flygtige anæstetika. Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med dosisvalg hos patienter med hypovolæmi, hypotension eller andre hæmodynamiske forstyrrelser, f.eks. på grund af samtidig brug af andre lægemidler.

Som det gør sig gældende med alle anæstetika, er det vigtigt at opretholde hæmodyanamisk stabilitet for at undgå myokardieiskæmi hos patienter med koronararteriesygdom.

Der bør udvises forsigtighed ved brug af sevofluran under obstetrisk anæstesi, idet den afslappende virkning på livmoderen kan øge risikoen for livmoderblødning (se pkt. 4.6).

Efter generel anæstesi skal opvågningen vurderes nøje, før patienten udskrives fra opvågningsafsnittet. Der ses generelt hurtig opvågning efter anæstesi med sevofluran, så det kan være nødvendigt at lindre postoperative smerter tidligt. Selvom bevidstheden som regel vender tilbage inden for nogle minutter efter administration af sevofluran, er der ikke foretaget studier af indvirkningen på den intellektuelle funktion i dagene efter anæstesien. Ligesom det gør sig gældende med andre anæstetika, kan der ses små humørforandringer, der varer ved i adskillige dage efter administrationen (se pkt. 4.7).

***Udskiftning af udtørrede CO2-absorberende midler:***

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af ekstrem varme, røg og/eller brand ved selvantændelse i anæstesimaskinen i forbindelse med brug af sevofluran sammen med udtørrede CO2-absorberende midler, især midler indeholdende kaliumhydroxid (f.eks. Baralyme). En usædvanligt sent indsættende stigning eller et uventet fald i den inhalerede sevoflurankoncentration i forhold til fordamperindstillingen kan være forbundet med overophedning af beholderen med CO2-absorberende middel.

Der kan opstå en varmeudviklende reaktion, øget nedbrydning af sevofluran samt dannelse af nedbrydningsprodukter, hvis det CO2-absorberende middel tørrer ud, for eksempel efter længere tids tørgasflow igennem beholderen med CO2-absorberende middel. Der blev set nedbrydningsstoffer af sevofluran (methanol, formaldehyd, carbonmonoxid og compound A, B, C og D) i respirationskredsløbet på en forsøgsanæstesimaskine, hvor der blev anvendt udtørret CO2-absorberende middel og maksimale sevoflurankoncentrationer (8 %) i længere perioder (≥ 2 timer). De formaldehydkoncentrationer, der blev set ved anæstesiens respirationskredsløb (ved brug af natriumhydroxidholdige absorberende midler) stemte overens med de niveauer, der vides at forårsage mild respiratorisk irritation. Den kliniske relevans af de nedbrydningsstoffer, der blev set i denne ekstreme forsøgsmodel, kendes ikke.

Hvis sundhedspersonalet har mistanke om, at det CO2-absorberende middel er udtørret, skal det udskiftes, inden der igen kan anvendes flygtige anæstetika (såsom sevofluran). Der skal tages højde for, at farveindikatoren ikke altid skifter farve efter udtørring. Manglende farveskift er altså ikke en garanti for, at stoffet er tilstrækkeligt fugtigt. CO2-absorberende midler skal udskiftes regelmæssigt, uanset farven på indikatoren *(se pkt. 6.6)*.

**Nedsat nyrefunktion:**

Selvom dataene fra kontrollerede kliniske studier med lave flowrater er begrænsede, tyder resultaterne fra studier med patienter og dyr på, at der er potentiale for nyreskade, som formodes at skylde compound A. Derfor bør sevofluran anvendes med forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens.

Det er påvist i forsøg med dyr og mennesker, at administration af sevofluran i mere end 2 MAC-timer og ved friskgas-flowrater < 2 l/min kan være forbundet med proteinuri og glykosuri. Se også pkt. 5.1.

I visse studier med rotter blev der set nefrotoksicitet hos dyr, der blev eksponeret for compound A (pentafluoroisopropenyl-fluoromethyl-ether (PIFE)) i større mængder end dem, der ses i almen klinisk praksis. Der skal tages højde for alle de faktorer, der fører til eksponering for compound A hos mennesker, især eksponeringsvarighed, friskgas-flowrater og koncentrationen af sevofluran.

Inhaleret sevoflurankoncentration og friskgas-flowrate bør justeres med henblik på at minimere eksponeringen for compound A. Sevofluraneksponering bør ikke overstige 2 MAC-timer ved flowrater på 1 til < 2 l/min. Friskgas-flowrater < 1 l/min er frarådet.

Mekanismen bag denne nyretoksicitet hos rotter kendes ikke, og relevansen heraf hos mennesker er ikke klarlagt. (Se pkt. 5.3 for yderligere oplysninger).

Sevofluran bør administreres med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 60 ml/min.); der bør foretages postoperativ monitorering af nyrefunktionen.

**Neurokirurgi og neuromuskulær insufficiens:**

Hos patienter med risiko for øget intrakranielt tryk bør sevofluran administreres med forsigtighed og sammen med teknikker til reduktion af det intrakranielle tryk (f.eks. hyperventilation).

**Krampeanfald:**

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af krampeanfald i forbindelse med brug af sevofluran.

Brug af sevofluran er blevet forbundet med krampeanfald hos børn og unge voksne og hos ældre voksne med og uden disponerende risikofaktorer. Der skal foretages en klinisk vurdering, inden der anvendes sevofluran hos patienter med risiko for krampeanfald. Hos børn bør anæstesidybden begrænses. EEG kan anvendes til at optimere sevoflurandosis og være medvirkende til at undgå udvikling af krampeaktivitet hos patienter, der er disponerede for krampeanfald (se pkt. 4.4, Pædiatrisk population).

**Pædiatrisk population:**

Brug af sevofluran er blevet forbundet med krampeanfald. Mange af disse er opstået hos børn fra 2-månedersalderen og unge voksne, hvoraf størstedelen ikke havde disponerende risikofaktorer. Der bør foretages en klinisk vurdering, når sevofluran anvendes hos patienter, der kan have risiko for krampeanfald (se pkt. 4.4, Krampeanfald).

Der er set dystoniske bevægelser hos børn (se pkt. 4.8).

*Downs syndrom*

Der er rapporteret om en signifikant højere prævalens og grad af bradykardi hos børn med Downs syndrom under og efter induktion med sevofluran.
Erfaring med gentagen eksponering over for sevofluran er meget begrænset. Men der var ingen åbenlyse forskelle i bivirkninger mellem første og efterfølgende eksponeringer.

Sevofluran bør anvendes med forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis.

Ligesom andre halogenerede anæstetika, kan sevofluran medføre hoste under induktion. Sevofluran kan medføre QTc-forlængelse. I klinisk praksis, fører dette sjældent til Torsades des Pointes. Sevofluran bør administreres med forsigtighed til patienter med risiko, såsom ældre og patienter diagnosticeret med medfødt QTc-forlængelse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sevofluran har vist sig at være sikkert og effektivt ved samtidig administration af en lang række af de midler, der ofte anvendes i forbindelse med kirurgi, såsom CNS-midler, autonome lægemidler, muskelrelaksantia, antiinfektionsmidler inklusive aminoglykosider, hormoner og syntetiske substitutter, blodderivater og kardiovaskulære lægemidler inklusive epinephrin.

*Beta-sympatomimetiske stoffer, og alfa- og beta-sympatomimetiske stoffer*

Beta-sympatomimetiske stoffer, såsom isoprenalin, og alfa- og beta-sympatomimetiske stoffer, såsom adrenalin og noradrenalin bør anvendes med forsigtighed under bedøvelse med sevofluran på grund af den mulige risiko for ventrikulær arytmi. Doseringen af ​​adrenalin og noradrenalin anvendt til lokal hæmostatisk handling ved subkutane eller gingivale injektioner bør være begrænset til f.eks. 0,1 mg adrenalin inden for 10 minutter eller 0,3 mg inden for en time hos voksne. Parenteral administration af adrenalin og noradrenalin kan ikke anbefales.

*Succinylcholin*

Samtidig brug af succinylcholin og inhalationsanæstetika er blevet forbundet med sjældne stigninger i serumkaliumniveauer, som har resulteret i hjertearytmi og død hos pædiatriske patienter i den postoperative periode

*Amfetaminderivater*

Brugen af amfetamin og derivater samt efedrin og derivater kan forårsage præoperativ hypertensiv krise. Det er at foretrække at afbryde behandlinger nogle dage før operation.

*Ikke-selektive MAO-hæmmere*

En risiko for intraoperativt sammenbrud kan ikke udelukkes, da dette er blevet observeret med andre halogenerede inhalationsanæstetika. Det anbefales sædvanligvis at behandling stoppes 2 uger inden operation.

*Calcium-antagonister*

Sevofluran kan forårsage markant hypotension hos patienter behandlet med calcium-antagonister, især dihydropyridinderivater.

Der skal udvises forsigtighed når calcium-antagonister anvendes samtidigt med inhalationsanæstetika på grund af risikoen for den additive negative inotrope virkning.

*Epinephrin/Adrenalin*

Sevofluran minder om isofluran, når det gælder sensibilisering af myokardiet over for de arytmogene virkninger af eksogent administreret adrenalin. Dosisgrænsen for adrenalin, hvad angår fremkaldelse af multiple ventrikulære arytmier, er fastlagt til 5 mikrogram per kg.

*Indirekte virkende sympatomimetika*

Der er en risiko for akutte hypertensive episoder ved samtidig brug af sevofluran og indirekte virkende sympatomimetika (amfetamin, ephedrin).

*Betablokkere*

Sevofluran kan øge de negative inotrope, kronotrope og dromotrope virkninger af betablokkere (ved at blokere kompenserende kardiovaskulære mekanismer). Patienter bør advares mod afbrydelse af beta-blokkere, og under alle omstændigheder skal brat afbrydelse af medicin undgås. Anæstesilægen bør informeres om beta-blokker-behandling.

*Verapamil*

Der blev set nedsat atrioventrikulær overledning, når verapamil og sevofluran blev administreret samtidig.

*CYP2E1-induktorer*

Lægemidler og andre midler, der øger aktiviteten af cytochrom P450-isoenzym CYP2E1, såsom isoniazid og alkohol, kan øge metabolismen af sevofluran og føre til signifikante stigninger i plasmafluoridkoncentrationen. Samtidig brug af sevofluran og isoniazid kan forstærke de hepatotoksiske virkninger af isoniazid. På grund af mulig induktion af stofskifte bør isoniazidbehandlingen seponeres 1 uge før operationen og ikke genoptages før 15 dage efter operationen.

*Hypericum perforatum*

Der er rapporteret om svær hypotension og forsinket opvågning efter anæstesi med halogenerede inhalationsanæstetika hos patienter i langvarig behandling med hypericum perforatum.

*Barbiturater*

Administration af sevofluran er forligelig med barbiturater, propofol og andre almindeligt anvendte intravenøse anæstetika. Det kan være nødvendigt at anvende lavere koncentrationer af sevofluran efter brug af et intravenøst anæstetikum.

*Benzodiazepiner og opioider*

Benzodiazepiner og opioider forventes at reducere MAC af sevofluran på samme måde som med andre inhalationsanæstetika. Administration af sevofluran er forligelig med benzodiazepiner og opioider, der ofte anvendes i kirurgisk praksis.

Kombination af opioider, såsom alfentanil og sufentanil, og sevofluran kan føre til et synergistisk fald i hjertefrekvensen, blodtrykket og respirationsfrekvensen.

*Dinitrogenoxid*

MAC af sevofluran falder, når det administreres i kombination med dinitrogenoxid, ligesom det gælder andre halogenerede flygtige anæstetika. MAC-ækvivalenten reduceres med cirka 50 % hos voksne og med cirka 25 % hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2. Vedligeholdelse).

*Neuromuskulære blokader*

Ligesom andre inhalationsanæstetika påvirker sevofluran både intensiteten og varigheden af neuromuskulær blokade med ikke-depolariserende muskelrelaksantia. Når sevofluran anvendes som supplement til alfentanil-N2O-anæstesi, forstærker det neuromuskulær blokade med pancuronium, vecuronium eller atracurium. Doseringen af disse muskelrelaksantia kan justeres på samme måde som isofluran, når de administreres sammen med sevofluran. Sevoflurans virkning på succinylcholin og på varigheden af depolariserende neuromuskulær blokade er ikke blevet undersøgt.

Dosisreduktion af neuromuskulære blokkere under induktion af anæstesi kan resultere i forsinket indsættelse af velegnede betingelser for endotrakeal intubation eller utilstrækkelig muskelafslapning, idet der ses potensering af neuromuskulære blokkere nogle få minutter efter påbegyndelse af sevofluranadministration. Virkningen af ​​ikke-depolariserende muskelafslappende midler kan modvirkes med neostigmin.

Blandt de ikke-depolariserende midler er der foretaget studier af interaktioner med vecuronium, pancuronium og atracurium. I mangel af specifikke retningslinjer: (1) ved endotrakeal intubation skal dosis af ikke-depolariserende muskelrelaksantia ikke reduceres; og (2) under vedligeholdelse af anæstesi skal dosis af ikke-depolariserende muskelrelaksantia sandsynligvis reduceres i forhold til dosis under N2O/opioid-anæstesi. Administration af yderligere doser af muskelrelaksantia bør foretages på baggrund af respons på nervestimulation.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Reproduktionsstudier af rotter og kaniner, der fik doser på op til 1 MAC, har ikke vist tegn på nedsat fertilitet forårsaget af sevofluran.

Sevofluran bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Øget risiko for livmoderblødning på grund af sevoflurans afslappende virkning på livmoderen.

Brug under veer og fødsel begrænser sig til et lille studie af kejsersnit. Dyreforsøg viser, at sevofluran ikke er teratogent.

Reproduktionsstudier hos rotter og kaniner (doser op til 1 MAC) viste ingen virkning på reproduktionsevnen hos hanner og hunner. Der blev ikke set nogen tegn på fostertoksicitet i dyrestudier.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af gravide kvinder, og derfor bør sevofluran kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Veer og fødsel

I et klinisk forsøg blev der påvist sikkerhed hos mødre og spædbørn ved brug af sevofluran til anæstesi under kejsersnit. Sikkerheden af sevofluran under veer og vaginal fødsel er ikke påvist. Der bør udvises forsigtighed ved obstetrisk anæstesi på grund af sevoflurans afslappende virkning på livmoderen og øget livmoderblødning.

Amning

Det vides ikke, om sevofluran eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Der bør udvises forsigtighed, hvis sevofluran administreres til ammende mødre.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Som med andre lægemidler bør patienter informeres om, at udførelsen af aktiviteter, der kræver mental årvågenhed, som f.eks betjening af motorkøretøjer og farlige maskiner, kan være svækket i nogen tid efter generel anæstesi (se pkt. 4.4).

Patienter bør ikke have lov til at køre i en passende periode efter sevoflurananæstesi.

**4.8 Bivirkninger**

**Sammendrag af sikkerhedsprofilen**

Som alle potente inhalerede anæstetika kan sevofluran forårsage dosisafhængig kardiorespiratorisk depression. De fleste bivirkninger er milde til moderate og af forbigående varighed. Kvalme og opkastning ses ofte i den post-operative periode med samme incidens som med andre inhalationsanæstetika. Disse effekter er almindelige følgevirkninger af kirurgi og generel anæstesi, som kan skyldes inhalationsanæstetika, andre lægemidler administreret intra-operativt eller postoperativt og patientens respons på den kirurgiske procedure. De hyppigst indberettede bivirkninger er:

Hos voksne patienter: hypotension, kvalme og opkastning.

Hos ældre patienter: bradykardi, hypotension og kvalme.

Hos pædiatriske patienter: agitation, hoste, opkastning og kvalme.

**Liste over bivirkninger i tabelform**

Bivirkningsdata stammer fra kontrollerede kliniske forsøg gennemført i USA og Europa i over 3.200 patienter. Typen, sværhedsgraden og hyppigheden af ​​bivirkninger hos sevofluran-patienter var sammenlignelig med bivirkninger hos patienter behandlet med andre inhalationsanæstetika.

De hyppigste bivirkninger forbundet med sevofluran overordnet set var kvalme (24%) og opkastning (17%). Agitation forekom hyppigere hos børn (23%).

Alle de bivirkninger, der er set i kliniske forsøg og efter markedsføringen, og som anses for i det mindste at have en mulig sammenhæng med sevofluran, er angivet i nedenstående tabel i henhold til MedDRAs systemorganklasse, foretrukken term og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100, < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000, < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), herunder enkeltstående rapporter. De bivirkninger, der er indberettet spontant efter markedsføringen, stammer fra en population med ukendt eksponeringsfrekvens. Derfor er det ikke muligt at estimere den reelle incidens af disse bivirkninger, og hyppigheden er derfor angivet som "Ikke kendt". Typen, sværhedsgraden og hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg var ensartet hos sevofluranbehandlede patienter og hos patienter behandlet med referencelægemidlet.

**Bivirkninger udledt fra kliniske forsøg og indberetninger efter markedsføringen**

|  |
| --- |
| **Sammendrag af de hyppigste bivirkninger med sevofluran i kliniske forsøg og efter markedsføringen** |
| **Organklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Anafylaktisk reaktion1Anafylaktoid reaktion Overfølsomhed1 |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig | LeukopeniLeukocytose |
| Psykiske forstyrrelser | Meget almindelig | Agitation |
| Ikke almindelig | Konfusionstilstand |
| Nervesystemet | Almindelig | SomnolensSvimmelhedHovedpineKramper2,3 |
| Ikke kendt | DystoniØget intrakranielt tryk |
| Hjerte | Meget almindelig | Bradykardi |
| Almindelig | Takykardi |
| Ikke almindelig | Fuldstændig atrioventrikulær blokeringHjertearytmi (inclusive ventrikulær arytmi)AtrieflimrenArytmiVentrikulære ekstrasystolerSupraventrikulære ekstrasystoler |
| Ikke kendt | Ekstrasystoler (ventrikulære, supra ventrikulære, bigemini-forbundne)Hjertestop4VentrikelflimrenTorsades de pointesVentrikulær takykardiQT-forlængelse på elektrokardiogram |
| Vaskulære sygdomme | Meget Almindelig | Hypotension |
| Almindelig | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Hoste |
| Almindelig | Respiratorisk sygdomRespirationsdepressionLaryngospasmerLuftvejsobstruktion |
| Ikke almindelig | Lungeødem |
| Ikke kendt | ApnøHypoxiAstmaBronkospasmeDyspnø1Pibende vejrtrækning1Pauser i vejrtrækningen |
| Mave-tarm-kanalen | Meget Almindelig | OpkastningKvalme |
| Almindelig | Hypersekretion af spyt |
| Ikke kendt | Pancreatitis |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Hyperkaliæmi |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | UrinretentionGlykosuri |
| Ikke kendt | Tubulointerstitiel nefritis |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt | Hepatitis1, 2Leversvigt1, 2Levernekrose1, 2Gulsot |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | Kontaktdermatitis1PruritusUdslæt 1Hævelse af ansigtet1Urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | Muskelstivhed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | KuldegysningerPyreksi |
| Ikke kendt | Brystgener1Malign hypertermi1,2Ødem |
| Undersøgelser | Almindelig | Abnorm blodglucoseAbnorm leverfunktionstest5Abnormt leukocyttalØget fluorid i blodet1Øget aspartataminotransferase |
| Ikke almindelig | Øget serumkreatininØget alaninaminotransferaseØget blodlaktatdehydrogenase |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Almindelig | Hypotermi |

1 Se pkt. 4.8 – Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

2 Se pkt. 4.4.

3 Se pkt. 4.8 – Pædiatrisk population.

4 Efter markedsføringen er der i meget sjældne tilfælde rapporteret om hjertestop i forbindelse med brug af sevofluran.

5 Der er undertiden rapporteret om tilfælde af forbigående forandringer i leverfunktionstest med sevofluran og referencelægemidler.

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Der kan ses forbigående stigninger i serumniveauerne af uorganisk fluorid under og efter anæstesi med sevofluran. Koncentrationen af uorganisk fluorid topper som regel i løbet af to timer efter afslutning af sevofluran-anæstesi og vender tilbage til præoperative niveauer i løbet af 48 timer. I kliniske forsøg var forhøjede fluoridkoncentrationer ikke forbundet med nedsat nyrefunktion.

Der findes sjældne rapporter om postoperativ hepatitis. Efter markedsføringen er der desuden rapporteret om sjældne tilfælde af leversvigt og levernekrose i forbindelse med brug af potente flygtige anæstetika, herunder sevofluran. Den reelle incidens af disse hændelser og deres sammenhæng med sevofluran kan dog ikke fastslås med sikkerhed (se pkt. 4.4).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om overfølsomhed (inklusive kontaktdermatitis, udslæt, dyspnø, pibende vejrtrækning, brystgener, hævelse af ansigtet, hævelse af øjenlåg, erytem, urticaria, pruritus, bronkospasmer, anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner), især i forbindelse med langvarig erhvervsrelateret eksponering for inhalerede anæstetika, herunder sevofluran.

Hos følsomme patienter kan potente inhalationsanæstetika udløse en hypermetabolisk tilstand i skeletmuskulaturen, der fører til et stort behov for oxygen og det kliniske syndrom malign hypertermi (se pkt. 4.4).

**Pædiatrisk population**

Brug af sevofluran er blevet forbundet med krampeanfald. Mange af disse er opstået hos børn fra 2-måneders alderen og unge voksne, hvoraf størstedelen ikke havde disponerende risikofaktorer. I mange af indberetningerne var der ingen samtidige medicineringer, og mindst ét tilfælde blev bekræftet ved elektroencefalografi (EEG). Selvom mange af tilfældene omhandlede enkeltstående krampeanfald, som aftog spontant eller efter behandlingen, er der også rapporteret om tilfælde med multiple krampeanfald. Krampeanfaldene er opstået under eller kort tid efter induktion af anæstesi med sevofluran, under opvågningen og i den postoperative remissionsfase i op til et døgn efter anæstesi. Der bør foretages en klinisk vurdering, når sevofluran anvendes hos patienter, der kan have risiko for krampeanfald (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering omfatter respirationsdepression og kredsløbsinsufficiens.

I tilfælde af overdosering bør følgende foranstaltninger træffes: Stop lægemiddeladministration, skab frie luftveje og indled assisteret eller kontrolleret ventilation med ren ilt og vedligehold hensigtsmæssig kardiovaskulær funktion.

* 1. **Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, generelle; Halogenerede kulbrinter

ATC kode: N01AB08.

Ændringer i de kliniske effekter af sevofluran indtræder hurtigt efter ændringer i den inhalerede koncentration. Sevofluran er et halogeneret methylisopropylether-anæstetikum, som fremkalder hurtig induktions- og remissionsfase. MAC (minimum alveolær koncentration) er aldersspecifik (se pkt. 4.2).

Sevofluran fremkalder bevidsthedstab, reversibel ophævelse af smerte og motorisk aktivitet, reduktion af autonome reflekser, respiratorisk og kardiovaskulær depression. Disse virkninger er dosisafhængige.

Sevofluran har en lav blod/gas-fordelingskoefficient (0,65), hvilket resulterer i hurtig remission fra anæstesi.

Kardiovaskulære Effekter

Ligesom alle andre inhalationsanæstetika undertrykker sevofluran den kardiovaskulære funktion på dosisrelateret måde. I et studie med frivillige førte stigninger i sevoflurankoncentrationen til fald i det gennemsnitlige arterielle tryk, men der var ingen ændring i hjertefrekvens. Sevofluran ændrede ikke plasmakoncentrationerne af noradrenalin i dette studie.Sevofluran fremkalder en sensibilisering af myokardiet over for den arytmogene virkning af eksogent administreret epinephrin. Denne sensibilisering er den samme som den, der fremkaldes af isofluran.

Påvirkning af nervesystemet

Hos patienter med normalt intrakranielt tryk (ICP) havde sevofluran minimal effekt på ICP, og CO2-responset blev fastholdt. Sikkerheden af ​​sevofluran er ikke blevet undersøgt hos patienter med forhøjet ICP. Hos patienter med risiko for stigninger i ICP bør sevofluran administreres med forsigtighed sammen med ICP-reducerende manøvrer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den lave opløselighed af sevofluran i blodet bør resultere i alveolære koncentrationer, som forøges hurtigt ved induktion, og som falder hurtigt efter seponering af inhalationsmidlet. FA / FI (indvaskning) værdien efter 30 minutter for sevofluran er 0,85. FA / FAO-værdien (udvaskning) efter 5 minutter er 0,1.

Hos mennesker metaboliseres <5% af absorberet sevofluran. Sevofluran defluoriseres via cytokrom P450 (CYP) 2E1 i leveren, hvilket resulterer i dannelse af ​​hexafluoroisopropanol (HFIP) med frigivelse af uorganisk fluorid og kuldioxid (eller et enkelt kulstof-fragment). Herefter konjugeres HFIP hurtigt med glucuronsyre og udskilles i urinen. Den hurtige og omfattende pulmonale elimination af sevofluran minimerer mængden af anæstestikum til rådighed for metabolismen.

CYP2E1 (f.eks isoniazid og alkohol) kan øge metaboliseringen af ​​sevofluran, hvorimod barbiturater ikke inducerer metabolisering af sevofluran.

Forbigående stigninger i serumniveauerne af uorganisk fluorid kan forekomme under og efter sevofluran-anæstesi. Generelt topper koncentrationerne af uorganisk fluorid inden for 2 timer efter afslutningen af sevofluran-anæstesi og vender tilbage til præoperative niveauer inden for 48 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data vedrørende toksicitet efter enkelt og gentagen dosering af sevofluran viste ingen specifik organtoksicitet.

Reproduktionsstudier: Fertilitetsstudier udført hos rotter viste et fald i implantations- og drægtighedsraterne efter gentagen eksponering for anæstetiske doser. Udviklingstoksicitetsstudier udført hos rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning. Ved subanæstetiske koncentrationer i den perinatale fase udviste rotter gestationsforlængelse.

Omfattende in vitro- og in vivo-mutagenicitetsstudier med sevofluran gav negative resultater. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

Virkninger på kredsløbsfunktion og iltforbrug: Resultaterne af studier med hunde viser, at sevofluran ikke forårsager *coronary steal*-syndrom og ikke forværrer præeksisterende myokardieiskæmi. Dyreforsøg har vist, at lever- og nyrecirkulationen er godt vedligeholdt med sevofluran.

Sevofluran nedsætter den cerebrale metaboliseringshastighed for ilt (CMRO2) på samme måde, som det ses med isofluran. Der ses et fald på cirka 50% i CMRO2 ved koncentrationer, der nærmer sig 2,0 MAC. Dyreforsøg har vist, at sevofluran ikke har nogen signifikant effekt på hjernens blodgennemstrømning.

Hos dyr undertrykker sevofluran i signifikant grad den elektroencefalografiske (EEG) aktivitet sammenlignet med ækvipotente doser af isofluran. Der er ingen evidens for, at sevofluran er forbundet med epileptiform aktivitet under normocapnia eller hypocapnia. I modsætning til enfluran har forsøg på at fremkalde anfaldslignende EEG-aktivitet under hypocapnia med rytmiske auditive stimuli været negative.

Compund A: Compound A er et nedbrydningsprodukt af sevofluran, der dannes i CO2-absorberende midler. Koncentrationen af compound A stiger normalt i takt med stigende temperatur i absorptionsmidlet, stigende sevoflurankoncentrationer og faldende friskgas-flowrater.

Studier udført hos rotter har vist en dosis- og eksponeringsvarighedsafhængig reversibel nefrotoksicitet (enkeltcellenekrose i proksimale tubuliceller). Hos rotter blev der set tegn på nefrotoksicitet ved 25-50 ppm efter 6 og 12 timers eksponering. Relevansen for mennesker kendes ikke.

Offentliggjorte dyreforsøg (herunder primater) påviser ved doser, der medfører let til moderat anæstesi, at anvendelse af anæstesimidler i løbet af perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese kan resultere i celletab i den udviklende hjerne, der kan associeres med langvarige kognitive mangler. Den kliniske signifikans af disse non-kliniske fund er ikke kendt

I kliniske studier var den højeste koncentration af Compound A (ved brug af natronkalk som CO2-absorberende middel i kredsløbet) 15 ppm hos børn og 32 ppm hos voksne. I systemer, hvor der anvendes bariumkalk som CO2-absorberende middel, blev der set koncentrationer på op til 61 ppm. Selvom der er begrænset erfaring med lavflow-anæstesi, er der til dato ingen evidens for nyreinsufficiens forårsaget af Compound A.

Forbindelse B: Inhalationseksponering for forbindelse B ved koncentrationer op til 2400 ppm (0,24%) i en varighed på tre timer resulterede i ingen negative virkninger på nyreparametre eller vævshistologi hos Wistar -rotter.

Kræftfremkaldende

Der er ikke udført kræftfremkaldende undersøgelser. Der blev ikke fundet nogen mutagen effekt i Ames -testen, og der blev ikke induceret kromosomale aberrationer i dyrkede pattedyrsceller. Reproduktionsstudier på rotter og kaniner ved doser op til 1 MAC har ikke givet tegn på nedsat fertilitet eller skade på fosteret på grund af sevofluran.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Sevofluran er stabilt, når det opbevares under normale lysforhold. Der er ingen mærkbar forringelse af sevofluran ved forekomst af stærke syrer eller varme. Sevofluran har ingen ætsende virkning på rustfrit stål, messing, alumimum, forniklet messing, forkromet messing eller kobber-beryllium-legering.

Kemisk nedbrydning kan forekomme, når det inhalerede anæstetika udsættes for CO2-absorberende middel i anæstesiapparatet. Når det bruges som anvist med friske absorptionsmidler, er nedbrydningen af sevofluran minimal, og nedbrydningsstofferne er ikke-målbare eller ikke-giftige. Sevoflurannedbrydning og efterfølgende dannelse af nedbrydningsstoffer forstærkes ved øget temperatur af det absorberede middel, udtørret CO2-absorberende middel (især kaliumhydroxidholdige midler såsom Baralyme ®), øget sevoflurankoncentration og nedsat flow af frisk gas. Sevofluran kan gennemgå alkalisk nedbrydning ad to veje. Den første opstår som følge af tabet af hydrogenfluorid og dannelsen af ​​pentafluoroisopropanylfluoromethylether (PIFE eller mere almindeligt kendt som Compound A). Den anden nedbrydningsvej opstår kun, hvis det CO2-absorberende middel er udtørret, og fører til adskillelse af sevofluran i hexafluoroisopropanol (HFIP) og formaldehyd. HFIP er inaktiv, ikke-genotoksisk, glucuroniseres hurtigt, cleares og har en toksicitet, der kan sammenlignes med sevofluran. Formaldehyd er til stede under normale metaboliske processer. Ved udsættelse for et meget udtørret absorberende middel kan formaldehyd yderligere nedbrydes til methanol og formiat. Formiat kan bidrage til dannelse af kulilte ved høje temperaturer. Methanol kan reagere med Compound A og danne methoxyadditionsproduktet Compound B. Compound B kan gennemgå yderligere HF-elimination og danne Compound C, D og E. Med meget udtørrede absorptionsmidler, især dem, der indeholder kaliumhydroxid (f.eks. Baralyme ®), kan der dannes formaldehyd, methanol, kulilte, Compound A og måske nogle af dets nedbrydningsstoffer, samt Compund B, C og D.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år for ravfarvede glasflasker med skruelåg.

3 år for ravfarvede glasflasker med en integreret adaptor, multi-komponent lukning. Efter åbning bør indholdet af flasken anvendes inden for 8 uger.

 **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab. Hold flasken tæt lukket på grund af anæstetikummets flygtige karakter. Opbevar flasken i lodret position

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type III, 250 ml ravfarvede glasflasker (med eller uden en ekstern PVC-belægning) med et skruelåg bestående af to dele: et ydre dække af sort phenol og en indvendig gennem­skinnelig kegle af lavdensitetspolyethylen. Pakken er forsynet med en gul krave af LDPE.

ELLER

Type III, 250 ml ravfarvet glasflaske (med eller uden udvendig PVC-belægning) med en integreret adaptor-multi-komponent lukning (HDPE, ERDM-gummi, rustfrit stål), fastgjort til flasken med en aluminiumskrympering.

Pakningsstørrelser på 1 og 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sevofluran bør gives via en fordamper, der er specifikt kalibreret til sevofluran ved brug af et påfyldningssystem, der er fremstillet til sevofluranspecifikke fordampere, eller andre egnede sevofluranspecifikke fordamperpåfyldningssystemer.

CO2-absorberende midler bør ikke have lov til at tørre ud, når inhalationsanæstetika bliver administreret. Det er rapporteret, at nogle halogenerede anæstetika interagerer med udtørret CO2-absorberende middel og derved danner kulilte. For at minimere risikoen for dannelse af kulilte i respirationskredsløbet og muligheden for forhøjede kuliltehæmoglobinniveauer, bør CO2-absorberende ikke få lov til at tørre ud. Der har været sjældne tilfælde af overdreven varmeproduktion, røg og ild i narkosemaskinen, når sevofluran har været anvendt sammen med et udtørret (tørt) CO2-absorberende middel. Hvis der er mistanke om, at det CO2-absorberende middel er udtørret, bør det udskiftes. Det har vist sig, at sevofluran nedbrydes ved forekomst af stærke Lewis-syrer, der kan dannes på metal- eller glasoverflader under barske betingelser. Det skal derfor undgås at bruge vaporisatorer, der indeholder sådanne stærke Lewis-syrer, eller som kan frembringe sådanne syrer ved normal brug. Kun flasker uden en skarp lugt bør anvendes.

I tilfælde af at en delvist anvendt flaske forbliver tilovers ved afslutningen af proceduren, kan indholdet anvendes i en periode på op til 8 uger.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (ground floor)

2252 TR Voorschoten

Holland

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 46487

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. juni 2024