1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Sevohale

Lægemiddelform: Væske til inhalationsdamp
Styrke: 100% v/v

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Sevofluran 100% v/v

Klar, farveløs væske.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde og katte.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Induktion og vedligeholdelse af anæstesi

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed over for sevofluran eller andre halogenerede anæstesimidler.
Må ikke anvendes til dyr med kendt eller mistænkt genetisk tilbøjelighed til malign hypertermi.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Halogenerede flygtige anæstetika kan reagere med tørre kuldioxid (CO_2)-absorberende stoffer og danne kulmonoxid (CO), som kan resultere i øget koncentration af carboxyhæmoglobin hos nogle hunde. For at reducere denne reaktion i anæstesisystemer med genånding, bør veterinærlægemidlet ikke passere
gennem natronkalk eller bariumhydroxid, som har fået lov til at tørre ud.

Den eksoterme reaktion, som forekommer mellem inhalationsanæstetika (herunder sevofluran) og CO_2-absorberende stoffer forøges, når det CO_2-absorberende stof bliver udtørret som f.eks. efter en længere periode med gennemstrømning af tør gas gennem CO_2-absorberne.Sjældne tilfælde med usædvanligt stor varmeproduktion, røg og/eller ild i anæstesiapparatet er blevet rapporteret ved brug af udtørret CO_2-absorberende stof og sevofluran. En usædvanlig formindskelse af den forventede anæstesidybde sammenlignet med indstillingen af fordamperen kan være udtryk for usædvanligt stor opvarmning af CO_2-absorberen.

Hvis der er mistanke om, at det CO_2-absorberende stof kan være udtørret, bør det udskiftes.

Farveindikatoren i de fleste CO_2-absorberende stoffer skifter ikke nødvendigvis som et resultat af udtørring. Mangel på betydelig farveændring bør derfor ikke tages som en forsikring om en tilstrækkelig fugtighedsgrad. CO_2-absorberende stoffer bør udskiftes rutinemæssigt uanset farveindikatorens tilstand.

1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(fluoromethoxy)propene ($C_4H_2F_6O$), også kendt som Compound A, produceres, når sevofluran reagerer med natronkalk eller bariumhydroxid. Reaktionen med bariumhydroxid resulterer i en større produktion af Compound A end reaktionen med natronkalk. Koncentrationen i et cirkelsystem med absorber stiger med stigende koncentrationer af sevofluran og med faldende friskgas flow. Det er påvist, at nedbrydningen af sevofluran i natronkalk øges med temperaturen. Da reaktionen mellem kuldioxid og absorberende stoffer er eksotermisk, vil denne temperaturstigning være bestemt af den absorberede mængde CO_2, hvilket igen vil afhænge af friskgas flow i anæstesi-cirkelsystemet, hundens metaboliske status og ventilation. Selvom Compound A hos rotter er nyretoksisk afhængigt af dosis, er mekanismen ved denne nyretoksicitet ukendt. Langvarig, low-flow anæstesi med sevofluran bør undgås på grund af risiko for ophobning af Compound A.

Under anæstesivedligeholdelse vil øgning af sevofluran koncentrationen bevirke et dosisafhængigt blodtryksfald. På grund af sevoflurans lave opløselighed i blod, kan disse hæmodynamiske forandringer indtræffe hurtigere end med andre flygtige anæstestika. Det arterielle blodtryk bør kontrolleres med hyppige intervaller under sevofluran anæstesi. Udstyr til kunstig ventialtion, ilttilførsel og kredsløbsgenopretning bør være umiddelbart tilgængeligt. Meget kraftige blodtryksfald eller respirationsdepression kan have forbindelse med anæstesidybden og kan korrigeres ved at mindske den inspirerede koncentration af sevofluran. Sevoflurans lave opløselighed fremmer også en hurtig elimination gennem lungerne. Visse NSAID-præparaters nefrotoksiske potentiale kan forstærkes i forbindelse med hypotensive episoder, når de anvendes i den perioperative periode under sevofluran anæstesi. For at opretholde den renale blodperfusion bør langvarige hypotensionsepisoder (middel arterietryk under 60 mm Hg) undgås hos hunde og katte under sevofluran anæstesi.

Ligesom andre flygtige stoffer, kan sevofluran forårsage hypotension hos hypovolæmiske dyr, såsom dyr, der kræver operation for at udbedre traumatiske skader, og der skal gives lavere doser i kombination med passende analgetika.

Sevofluran kan udløse episoder med malign hypertermi hos følsomme hunde og katte. Hvis der opstår malign hypertermi, skal tilførslen af anæstesimiddel straks afbrydes og der skal gives 100% ilt gennem nye anæstesislanger og ventilationspose. Adækvat behandling bør straks iværksættes.

<u>Hunde og katte, der er i særlig risiko eller som er svækkede:</u>

Det kan være nødvendigt at justere doseringen af sevofluran til gamle og svækkede dyr. Det kan være nødvendigt at reducere dosis, der kræves til vedligeholdelse af anæstesi, med ca. 0,5% hos gamle hunde (dvs. 2,8% til 3,1% hos præmedicinerede ældre hunde og 3,2 til 3,3% til ikke præmedicinerede ældre hunde). Der findes ingen oplysninger vedrørende justering af vedligeholdelsesdosis hos katte. Justering er derfor overladt til dyrlægens skøn. Den begrænsede kliniske erfaring med at give sevofluran til hunde med nyre-, lever- og kardiovaskulær insufficiens tyder på, at sevofluran med sikkerhed kan bruges ved disse tilstande. Det anbefales dog, at sådanne dyr monitoreres omhyggeligt under anæstesi med sevofluran.

Sevofluran kan forårsage en lille stigning i det intrakranielle tryk (ICP) under normokapniske omstændigheder hos hunde. Hos hunde med kranietraumer eller andre tilstande, der bringer dem i risiko ved et forhøjet ICP, anbefales, at der for at forebygge ændringer i ICP etableres hypokapni ved hjælp af kontrolleret hyperventilation.

Der findes begrænsede data til underbygning af sevoflurans sikkerhed hos dyr under 12 uger. Derfor må produktet kun anvendes i henhold til den ansvarlige dyrlæges risk-/benefit vurdering hos disse dyr.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

- For at mindske eksponering for sevoflurandampe, anbefales følgende:
- Anvend, når det er muligt, en endotrakeal tubeuse med cuff til indgift af veterinærlægemidlet ved
  anæstesivedligeholdelse.
- Undgå at anvende masketeknik til langvarig induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi.
- Man skal sikre, at operationsstuerne og dyrenes opvågningsområder er forsynet med
- tilstrækkelig ventilation eller udsugningssystemer for at forhindre ophobning af anæstesigas.
- Alt udsugningsudstyr skal vedligeholdes på passende vis..
- Gravide og ammende kvinder bør ikke have nogen som helst kontakt med produktet og bør
- undgå operationsstuer og dyrenes opvågningsområder.
- Der skal udvises forsigtighed ved påfyldning af veterinærlægemidlet, med umiddelbar fjernelse af spild.
- Indånd ikke dampen direkte.
- Undgå kontakt via munden.
- Halogenerede anæstesimidler kan medføre leverskade. Dette er en idiosynkratisk reaktion, der
- efter gentagen udsættelse for stofferne ses meget sjældent.
- Udfra et miljømæssigt synspunkt anses det for god praksis at anvende trækulsfiltre sammen med udsugningsudstyr.

Direkte kontakt med øjnene kan fremkalde let irritation. I tilfælde af kontakt med øjnene skal øjnene skylles med rigeligt vand i 15 minutter. Der bør søges lægehjælp, hvis irritationen varer ved.

I tilfælde af utilsigtet kontakt med huden vaskes det afficerede område med rigelige mængder vand.

Symptomer på overeksponering for sevoflurandamp hos mennesket (inhalation) omfatter respirationsdepression, hypotension, bradykardi, skælven, kvalme og hovedpine. Hvis disse symptomer forekommer, skal personen fjernes fra eksponeringskilden og der skal søges lægehjælp.

Til lægen:
Opretholdt frie luftveje og giv symptomatisk og understøttende behandling.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hunde og katte

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hypotension[1], tachypnø, muskelspændinger, excitation, apnø, muskel trækninger, emesis.
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	Respiratorisk depression [2], bradycardi [3]
Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Bevægelser af ben, sammentrækning af mave og bryst, savlen, cyanosis, premature ventrikulære sammentrækninger, overdrevent kardiopulmonær depression.
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):	Malign hypertermi [4], forhøjet aspartate aminotransferase (AST) [5,6], forhøjet alanine aminotransferase (ALT) [5,6], forhøjet lactate

	dehydrogenase (LDH) [5,7], forhøjet bilirubin [5,7], leucocytosis [5,7]

[1] Kan resultere i nedsat blodgennemstrømning af nyrerne.
[2] Dosisafhængig respirationsdepression ses almindeligvis ved brug af sevofluran, hvorfor respirationen skal monitoreres nøje under sevoflurane anæstesi, og den inhalerede koncentration af sevofluran skal justeres i henhold til dette.
[3] Kan eventuelt modvirkes ved indgift af anticholinerge veterinærlægemidler.
[4] Muligheden for at sevoflurane trigger tilfælde af maligne hypertermier i følsomme/modtagelige hunde og katte kan ikke udelukkes.
[5] Forbigående.
[6] Hos katte har de hepatiske enzymer tendens til at forblive i normalområdet.
[7] Hos hunde.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen <eller dennes lokale repræsentant> eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og laktation:

Sikkerheden af veterinærlægemidlet under drægtigheds- eller laktationsperioder er endnu ikke fastlagt. Der er dog begrænset klinisk erfaring med brug af sevofluran efter propofolinduktion til tæver og hunkatte, der får foretaget kejsersnit, uden at der konstateres negative virkninger hos tæven eller hunkatten, eller hvalpene eller killingerne. Produktet må kun anvendes i henhold til den ansvarlige dyrlæges risk-/ benefit vurdering.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Intravenøse anæstetika:

Tilførsel af sevofluran er forligelig med intravenøse barbiturater og propofol, og hos katte med alfaxalon og ketamin. Hos hunde kan samtidig indgift af
tiopental kan dog give en let øgning af følsomheden for adrenalin-inducerede hjertearytmier.

Benzodiazepiner og opioider:

Tilførsel af sevofluran er forligelig med benzodiazepiner og opioider, der almindeligvis anvendes i veterinær praksis. Ligesom ved andre inhalationsanæstetika reduceres sevoflurans MAC ved samtidig indgift af benzodiazepiner og opioider.

Fentiaziner og alfa-2- agonister:

Sevofluran er forligelig med fentiaziner og alfa2- agonister, der almindeligvis anvendes i veterinær praksis. Alfa-2-agonister har en anæstesibesparende virkning og dosis af sevofluran skal reduceres i overensstemmelse hermed. Der foreligger begrænsede data angående virkningerne af de højpotente alfa2-agonister (medetomidin, romifidin og dexmedetomidin) som præmedicin. De bør derfor anvendes med forsigtighed. Alfa$_2$-agonister forårsager bradykardi, som kan forekomme, når de anvendes sammen med sevofluran. Bradykardi kan reverteres ved indgift af antikolinerge stoffer.

Antikolinergika:

Undersøgelser i hunde og katte viser, at antikolinerg præmedicinering er forligelige med sevofluran anæstesi hos hunde og katte.

I en laboratorieundersøgelse førte anvendelse af en anæstesiprocedure med acepromazin/oxymorphon/tiopental/sevofluran til forlænget opvågning hos alle de behandlede hunde sammenlignet med opvågningen hos hunde, der kun blev behandlet med sevofluran.

Brugen af sevofluran sammen med non-depolariserende muskelrelaksantia er ikke belyst hos hunde. Hos katte er det vist, at sevofluran udøver nogen neuromuskulær blokade, men dette ses kun ved høje doser. Hos mennesker øger sevofluran både intensiteten og varigheden af den neuromuskulære blokade fremkaldt af non-depolariserende muskelrelaksantia. Neuromuskulære blokkere er blevet brugt til katte, som var anæsteseret med sevofluran, uden uventede virkninger.

3.9 Administrationsveje og dosering

Inspireret koncentration:

Veterinærlægemidlet bør indgives via en fordamper, der er kalibreret specifikt til anvendelse med sevofluran,
således at den givne koncentration kan kontrolleres nøjagtigt. Veterinærlægemidlet indeholder ingen stabilisator og påvirker ikke på nogen måde kalibreringen eller funktionen af disse fordampere. Tilførslen af
sevofluran bør individualiseres på basis af hundens eller kattens reaktion.

Præmedikation:

Behovet for og valget af præmedicin er overladt til dyrlægens skøn. Præanæstetisk dosering af præmedicin kan være lavere end doseringsvejledningerne for anvendelse som eneste medicin.

Indledning af anæstesi:

Til maskeindledning med sevofluran anvendes inspirerede koncentrationer af sevofluran på 5% til 7% sammen med ilt for at fremkalde kirurgisk anæstesi til sunde hunde, og 6% til 8% sevofluran sammen med ilt til katte. Disse koncentrationer kan forventes at give kirurgisk anæstesi indenfor 3 til 14 minutter hos hunde og indenfor 2 til 3 minutter hos katte. Sevoflurankoncentration til induktion kan indstilles ved starten eller de kan indstilles gradvis i løbet af 1 til 2 minutter. Brugen af præmedicin påvirker ikke den koncentration af sevofluran, der er nødvendig til indledning.

Vedligeholdelse af anæstesi:

Sevofluran kan anvendes til vedligeholdelse af anæstesi efter maskeinduktion med sevofluran eller efter induktion med stoffer, der injiceres. Koncentrationen af sevofluran, der er nødvendig for at vedligeholde anæstesien, er mindre end den koncentration, der kræves til induktion.

Kirurgisk anæstesiniveau hos raske hunde kan vedligeholdes med inspirerede koncentrationer på 3,3 til 3,6%, når der er anvendt præmedikation. Hvis der ikke er anvendt præmedikation, vil inhalerede koncentrationer af sevofluran i området 3,7 til 3,8% give kirurgisk anæstesi hos den raske hund. Kirurgisk anæstesi hos katte vedligeholdes med sevoflurankoncentrationer på 3,7 til 4,5%. Kirurgisk stimulation kan kræve en forøgelse af sevofluran koncentrationen. Brugen af injektionstoffer til induktion uden præmedikation har lille indvirkning på de koncentrationer af sevofluran, der kræves til vedligeholdelse. Anæstesiteknikker, som omfatter præmedikation med opioider, a-2-agonister, benzodiazepiner eller fentiaziner kan give mulighed for at anvende lavere vedligeholdelseskoncentrationer af sevofluran.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Overdosering af veterinærlægemidlet kan resultere i dyb respirationsdepression. Respirationen skal derfor
monitoreres tæt og skal om nødvendigt understøttes med ekstra ilt og/eller assisteret ventilation.

I tilfælde med svær kardiopulmonal depression skal tilførslen af sevofluran afbrydes, frie luftveje sikres og assisteret eller kontrolleret ventilation med ren ilt påbegyndes. Kardiovaskulær depression skal behandles med plasmaekspandere, pressorstoffer, antiarytmika eller andre hensigtsmæssige metoder.

På grund af sevoflurans lave opløselighed i blod kan øgning af koncentrationen resultere i hurtigere hæmodynamiske ændringer (dosisafhængige blodtryksfald) sammenlignet med andre flygtige anæstetika. Usædvanligt store blodtryksfald eller respirationsdepression kan korrigeres ved nedsættelse af den inspirerede koncentration af sevofluran eller afbrydelse af tilførslen.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

ATCvet-kode: QN 01 AB 08.

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Sevofluran er et inhalationsanæstesimiddel med en mild lugt til induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi. Den Mindste Alveolære Koncentration (MAC) for sevofluran er hos hunde 2,36% og MAC er 3,1% hos katte.
Multipla af MAC-værdien bruges som vejledning for kirurgisk anæstesiniveau, som typisk er 1,3 til 1,5 gange MAC-værdien.

Sevofluran fremkalder bevidstløshed ved sin virkning på centralnervesystemet. Sevofluran giver kun beskeden stigning i den cerebrale blodperfusion og metabolisme og har ingen eller kun ringe evne til at udløse kramper. Hos hunde kan sevofluran ved normalt partialtryk af kuldioxid (normokapni), øge det intrakranielle tryk ved koncentrationer på 2,0 MAC og derover, men det er vist, at det intrakranielle tryk forbliver indenfor normalområdet ved sevoflurankoncentrationer på op til 1,5 MAC, hvis der etableres hypokapni ved hjælp af hyperventilation. Sevofluran øgede ikke det intrakranielle tryk under normokapni hos katte

Sevofluran har en variabel påvirkning på hjertefrekvensen, som har en tendens til at stige fra udgangspunktet ved lav MAC og falde ved øgende MAC. Sevofluran fremkalder systemisk vasodilatation og medfører dosisafhængige fald i det arterielle middelblodtryk, total perifer modstand, hjertets minutvolumen og muligvis i myokardiets kontraktionsstyrke og relakseringshastighed.

Sevofluran har en respirationsdeprimerende virkning, karakteriseret ved et fald i respirationsfrekvensen. Respirationsdpression kan føre til respiratorisk acidose og respirationsstop (ved sevoflurankoncentrationer på 2,0 MAC og derover) hos spontant respirerende hunde og katte.

Sevoflurankoncentrationer under 2,0 MAC resulterer i en lille netto forøgelse af den totale blodperfusion af leveren hos hunde. Hepatisk iltoptagelse og iltforbrug blev ikke ændret signifikant ved koncentrationer op til 2,0 MAC.

Sevofluran påvirker autoregulationen af den renale blodperfusion hos hunde i ugunstig retning. Som resultat heraf falder den renale blodperfusion lineært, med tiltagende hypotension hos hunde og katte, anæsteseret med sevofluran. Alligevel bevares den renale iltoptagelse og som følge heraf nyrefunktionen ved middelarterietryk over 60 mmHg hos hunde og katte.

Der blev ikke set nogen påvirkning af miltstørrelsen hos katte.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Sevoflurans farmakokinetik er ikke undersøgt hos katte. Baseret på blodopløselighedssammenligninger forventes sevoflurans optagelse og eliminationskinetik hos katten dog at være tilsvarende den, der ses hos hunden. Kliniske data hos katten indikerer hurtig indtræden af, og restitution efter, sevofluran anæstesi.

En minimal mængde sevofluran kræves opløst i blodet, før det alveolære partialtryk er i ligevægt med det arterielle partialtryk på grund af sevoflurans lave opløselighed i blod (blood/gas fordelingskoefficienten ved 30°C er 0,63 til 0,69) Under induktion med sevofluran sker der en hurtig stigning i den alveolære koncentration hen imod den inspirerede koncentration, således at forholdet mellem inspireret og slut-tidal koncentration af sevofluran når en værdi på 1 i løbet af mindre end 10 minutter. Anæstesiinduktion er tilsvarende hurtig og anæstesidybden ændres hurtigt med ændringer i anæstesikoncentrationen.

Sevofluran metaboliseres i begrænset omfang hos hunde (1 til 5%). Hovedmetabolitterne er hexafluoroisopropanol (HFIP) med frigørelse af uorganisk fluorid og CO_2. Fluorid ion koncentrationerne påvirkes af anæstesivarigheden og koncentrationen af sevofluran. Så snart det er dannet, konjugeres HFIP hurtigt med glukoronsyre og elimineres som metabolit i urinen. Der er ikke påvist andre metaboliske veje for sevofluran. Hos hunde, der har fået 4% sevofluran i 3 timer, er der observeret middel maksimalkoncentrationer af serum fluorid på 20.0 ± 4.8 µmol/l efter 3 timers anæstesi. Serum fluorid faldt hurtigt efter afslutning af anæstesien og var tilbage på udgangspunktet 24 timer efter anæstesien.

Eliminationen af sevofluran har en bifasisk karakter med en initial hurtig fase og en sekundær, langsommere fase. Modersubstansen (den dominerende fraktion) elimineres via lungerne. Halveringstiden for den langsomme eliminationsfase er ca. 50 minutter. Eliminationen fra blodet er i stor udstrækning komplet i løbet af 24 timer. Eliminationstiden fra fedtvæv er mere prolongeret end fra
hjernen.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Må ikke opbevares over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab.
Opbevar flasken tæt tillukket.

5.4 Den indre emballages art og indhold

250-ml Type III brun glasflaske med en gul krave på halsen, forseglet med en poly-dækhætte, og fastgøres med PET-folie.

Karton indeholdende enten 1 eller 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.
Loughrea,
Co. Galway
IRLAND.

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 21/06/2016

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

MM/ÅÅÅÅ

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).