

**BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Sevorane, vloeistof voor inhalatiedamp** sevofluraan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Sevorane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Sevorane en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof van Sevorane is sevofluraan. Sevofluraan is een anestheticum, dat wil zeggen een middel om patiënten voor een operatie onder narcose te brengen. Met behulp van een verdamper wordt de vloeistof omgezet in een gas dat gemengd wordt met de zuurstof die u tijdens de narcose inademt. Na een Sevorane narcose zult u vrij snel bijkomen.

Sevorane is bestemd voor algehele anesthesie (narcose, een diepe pijnvrije slaap) tijdens operaties bij volwassenen en kinderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch (overgevoelig) voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor een middel dat lijkt op sevofluraan (een ander gehalogeneerd middel).
- U, of één van uw familieleden, heeft ooit een geval van een snelle stijging van de lichaamstemperatuur (maligne hyperthermie) doorgemaakt.
- U heeft bij een eerdere toepassing van sevofluraan of van een middel dat daarop lijkt (een ander gehalogeneerd anestheticum) een gele verkleuring van de huid (icterus) en/of onverklaarbare koorts en/of teveel witte bloedcellen (leukocytose of eosinofilie) gehad.
- U mag geen algehele anesthesie ontvangen.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of anesthesist als u:

- Kans heeft op een te hoge druk in de schedel (intracranieële drukverhoging). U heeft dan last van hoofdpijn, dubbelzien en gezichtsuitval. Uw arts zal sevofluraan toedienen samen met handelingen die de druk in de schedel verlagen (zoals bijvoorbeeld hyperventilatie).

- Vernauwing van de kransslagaders (coronaire hartziekten) heeft, omdat sevofluraan een verwijdend effect op uw bloedvaten heeft. Uw arts zal hier rekening mee houden en sevofluraan met de nodige voorzichtigheid toedienen.
- Een bepaalde vorm van spierzwakte (myasthenia gravis) heeft, omdat patiënten met deze ziekte zeer gevoelig zijn voor geneesmiddelen die de ademhaling onderdrukken.
- Een aandoening aan de zenuwen of spieren (neuromusculaire aandoening), met name de ziekte van Duchenne, heeft, omdat deze patiënten kwetsbaar zijn.
- Een bepaalde erfelijke spierziekte (de ziekte van Pompe) heeft omdat bij kinderen met deze ziekte in zeldzame gevallen een bepaald soort hartritme stoornis is gemeld (ventriculair aritmie).
- Een mitochondriële aandoening (aandoening waarbij de energieproductie in de cel verstoord is) heeft. Met alle algehele anesthesie, dus ook met Sevorane, moet dan voorzichtigheid worden betracht.
- Een leverziekte (cirrose) heeft, omdat sevofluraan en middelen die daarop lijken (andere gehalogeneerde anesthetica) kunnen leiden tot stoornissen van de leverfunctie. Uw arts kan besluiten een ander anestheticum te gebruiken.
- Een verminderde nierfunctie heeft, omdat bij deze patiënten Sevorane met extra voorzichtigheid moet worden toegediend. Uw arts kan besluiten uw nierfunctie na afloop van de operatie te controleren.

Tijdens of na toediening met Sevorane kunnen mogelijk de volgende gevolgen optreden:

- Tijdens de periode waarin u onder narcose wordt gebracht (inductiefase) kan sevofluraan, net als middelen die daarop lijken (gehalogeneerde anesthetica), hoesten opwekken. Hier dient rekening mee gehouden te worden.
- Net als met andere anesthetica kunnen ook na toediening met sevofluraan gedurende een aantal dagen kleine stemmingsveranderingen optreden.
- Jonge kinderen onder de zes jaar hebben vaker last van acute verwarring (delirium) bij het wakker worden uit de narcose. Bovendien hebben kinderen onder de zes jaar vaker last van opwinding/onrust (agitatie) bij het wakker worden uit de narcose.
- Er zijn enkele meldingen gemaakt van een verlenging van het QT-interval, wat betekent dat de cellen van het hart een langere tijd nodig hebben om zich klaar te maken voor de volgende hartslag. Als er een nieuwe hartslag komt terwijl de cellen hier nog niet klaar voor zijn, kunnen ernstige ritmestoornissen ontstaan.
- Bij gevoelige patiënten kunnen narcosemiddelen die door middel van inademing worden toegediend (inhalatie-anesthetica) een verhoogde stofwisselingstoestand (hypermetabole toestand) van de skeletspieren veroorzaken. Dit leidt tot hoge zuurstofbehoefte van uw spieren door een te hoog CO<sub>2</sub>-gehalte in het bloed (hypercapnie). U kunt dan last krijgen van spier stijfheid (spier rigiditeit), versnelde hartslag (tachycardie), versnelde ademhaling (tachypneu), blauwe verkleuring van de lippen, tong, de huid en de slijmvliezen (cyanose), stoornissen in het hartritme (aritmie) en/of instabiele bloeddruk.
- Het gebruik van narcosemiddelen die door middel van inademing worden toegediend (inhalatie-anesthetica) is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de concentratie kalium in de bloedvloeistof (verhoging van de serumkaliumspiegels) die na de operatie bij kinderen hebben geleid tot stoornissen in het hartritme (aritmieën) en de dood.
- Bij gebruik van Sevorane zijn in zeldzame gevallen toevallen/stuipen (convulsies) voorgekomen, waarvan veel bij kinderen en jong volwassenen. Sevorane moet bij patiënten met een mogelijk risico hierop voorzichtig worden gebruikt.
- Sevofluraan kan ademhalingsdepressie veroorzaken, die kan worden versterkt door narcotiserende premedicatie of andere middelen die ademhalingsdepressie teweegbrengen. De ademhaling dient te worden gevolgd en, indien nodig, te worden ondersteund.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Sevorane nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of anesthesist.

Verschillende soorten geneesmiddelen kunnen een wisselwerking met sevofluraan aangaan. Dit kan leiden tot bijwerkingen. De noodzaak kan bestaan om de dosering van het betreffende geneesmiddel aan te passen. U dient uw anesthesist of arts te informeren wanneer u één van de onderstaande (groepen) geneesmiddelen gebruikt:

- Bepaalde spierverslappende middelen (niet-depolariserende spierrelaxantia). Sevofluraan beïnvloedt, net als andere narcosemiddelen die door middel van inademing worden toegediend (inhalatie-anesthetica), de intensiteit en de duur van de werking van deze middelen. Uw arts zal bepalen of de dosis van deze middelen moet worden aangepast.
- Middelen met een stimulerende werking op een bepaald deel van het zenuwstelsel (sympathicomimetica), zoals adrenaline, noradrenaline en isoprenaline. Toediening van deze stoffen kan stoornissen in het hartritme (aritmieën) veroorzaken tijdens anesthesie met sevofluraan (of met stoffen die op sevofluraan lijken, gehalogeneerde anesthetica).
- Middelen met een indirect stimulerende werking op een bepaald deel van het zenuwstelsel (indirecte sympathicomimetica), zoals amfetamine en efedrine. Bij gelijktijdig gebruik van sevofluraan en deze middelen kan er gevaar zijn voor het optreden van een tijdelijk verhoogde bloeddruk (hypertensieve periode) tijdens de operatie.
- Middelen tegen een hoge bloeddruk (vasodilatoren). Omdat sevofluraan een vaatverwijdende werking heeft, kan het bloeddrukverlagende effect van vaatverwijdende middelen (vasodilatoren) versterkt worden.
- Bepaalde sterk werkzame pijnstillers (narcotische analgetica). De werking van sevofluraan kan door deze middelen worden versterkt.
- Bepaalde middelen bij hoge bloeddruk, bij bepaalde hartklachten of verhoogde oogdruk (bètablokkers). Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en bètablokkers kan de effecten van bètablokkers versterken. Uw arts kan tijdens de operatie de werking van bètablokkers onderdrukken. U moet, tenzij op advies van uw arts, niet de dosis verlagen of stoppen met het gebruik van bètablokkers.
- Isoniazide (een bepaald middel tegen tuberculose). Indien u isoniazide gebruikt, zal de behandeling met isoniazide 1 week voor de operatie worden gestaakt en niet binnen twee weken worden hervat, vanwege mogelijke gevolgen voor de stofwisseling.
- Verapamil (een middel bij o.a. verhoogde bloeddruk). Bij gelijktijdige behandeling met verapamil en sevofluraan werd het optreden van een met betrekking tot de hartboezem en hartkamer (atrioventriculaire) geleidingsstoornis waargenomen.
- Een bepaalde groep middelen met rustgevendende, slaapverwekkende en/of spierverslappende eigenschappen (benzodiazepines) en bepaalde pijnstillende middelen (opiaten). Van deze groepen middelen kan worden verwacht dat ze de MAC van sevofluraan (net als die van andere narcosemiddelen die door middel van inademing worden toegediend (inhalatie-anesthetica)) verlagen. De MAC is de minimale concentratie van het anestheticum in de longblaasjes waarbij 50% van de patiënten niet meer op een snee in de huid reageert. Opiaten kunnen, wanneer ze tegelijkertijd met sevofluraan worden toegediend, leiden tot een langzamere hartslag, een lagere bloeddruk of een minder snelle ademhaling.
- Distikstofoxide (N<sub>2</sub>O, lachgas). Ook deze stof verlaagt de MAC van sevofluraan (net als die van andere gehalogeneerde anesthetica).
- Sint-Janskruid (een kruidengeneesmiddel, vaak gebruikt bij depressie). Na langdurig gebruik van Sint-Janskruid kan bij anesthesie met Sevofluraan ernstig verlaagde bloeddruk en vertraagd ontwaken uit de anesthesie voorkomen. Vertel het uw arts als u dit middel gebruikt of gebruikt heeft.
- Een vagolyticum (bepaald middel met een remmende werking op een bepaald deel van het zenuwstelsel), zoals atropine. Wanneer u voor de operatie een vagolyticum heeft gekregen/gebruikt kan tijdens gebruik van sevofluraan (en andere gehalogeneerde anesthetica) in een enkel geval een bepaalde hartritmestoornis (een AV-junctioneel ritme) ontstaan.
- Niet-selectieve monomamine-oxidase remmers. Indien u een niet-selectieve monoamine-oxidase remmer gebruikt, is het aanbevolen om de behandeling 2 weken voor de operatie te staken, vanwege het risico op crisis gedurende de operatie.

- Calciumantagonisten, met name dihydropyridine derivaten. Bij gelijktijdig gebruik van deze middelen kan sevofluraan leiden tot merkbare hypotensie (verlaagde bloeddruk). Voorzichtigheid is geboden bij calciumantagonisten die gelijktijdig worden gebruikt met inhalatie-anesthetica.
- Succinylcholine, gelijktijdig gebruik van succinylcholine met inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met hartaritmieën en overlijden van pediatrische patiënten in de postoperatieve fase als gevolg van een verhoging van calciumspiegels in het serum.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, chirurg, anesthesist of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn zeer beperkte gegevens bekend over het gebruik van sevofluraan tijdens de zwangerschap. Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Daarom mag sevofluraan niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal bepalen of u sevofluraan mag gebruiken.

Het gebruik van sevofluraan voor anesthesie tijdens een keizersnede is veilig voor zowel uzelf als voor uw baby. De veiligheid van sevofluraan tijdens weeën of tijdens een natuurlijke bevalling, is niet aangetoond. Net als andere anesthetica kan sevofluraan zorgen voor een verminderde ademhaling van de pasgeborene. Uw arts zal bepalen of u sevofluraan mag gebruiken.

Het is niet bekend of sevofluraan, of afbraakproducten hiervan, in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt geadviseerd de eerste 48 uur na toediening van sevofluraan geen borstvoeding te geven en in deze periode afgekolfde melk weg te gooien.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Wacht 24 uur voordat u auto gaat rijden of machines gaat bedienen. U kunt een aantal dagen na de narcose last hebben van stemmingsveranderingen. Houd er rekening mee dat u enige tijd minder in staat kunt zijn tot dingen waarbij u waakzaam moet zijn zoals autorijden of het bedienen van machines.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. De dosis sevofluraan zal worden bepaald door uw anesthesist en worden aangepast aan uw leeftijd. Sevofluraan mag alleen worden toegediend door anesthesisten.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u teveel Sevofluraan toegediend heeft gekregen, kunnen verlaagde ademhaling en doorbloedingsstoornissen optreden. Een overdosering kan bestreden worden met beademing en ondersteuning van de hartfunctie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen kunnen voorkomen met de volgende frequenties:

- *zeer vaak* (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- *vaak* (komt voor bij meer dan 1 op de 100 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten),
- *soms* (komt voor bij meer dan 1 op de 1.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten),
- *zelden* (komt voor bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten),
- *zeer zelden* (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten),
- *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Niet bekend:* overgevoelighedsreactie (anafylactische reactie); allergische reactie (anafylactoïde reactie); overgevoeligheid (hypersensitiviteit).

### **Psychisch**

*Zeer vaak:* opwinding, onrust (agitatie) (met name bij kinderen komt dit zeer vaak voor).  
*Vaak:* waanideeën (delirium).

### **Zenuwstelsel**

*Vaak:* slaperigheid; duizeligheid; hoofdpijn.

*Niet bekend:* toevallen, stuipen (convulsie); kramp, stoornis in de spierspanning (dystonie).

### **Hart**

*Zeer vaak:* vertraagde hartslag (bradycardie) (met name bij ouderen komt dit zeer vaak voor).

*Vaak:* versnelde hartslag (tachycardie).

*Soms:* volledige stoornis in de geleiding van het hart, leidend tot ritmestoornissen (volledig AV-blok).

*Niet bekend:* hartstilstand, verlenging van het QT-interval.

### **Bloedvaten**

*Zeer vaak:* verlaagde bloeddruk (hypotensie) (met name bij ouderen komt dit zeer vaak voor).

*Vaak:* verhoogde bloeddruk (hypertensie).

### **Ademhalingsstelsel**

*Zeer vaak:* hoest (met name bij kinderen komt dit zeer vaak voor).

*Vaak:* ademhalingsmoeilijkheden; spastische kramp van de spieren van het strottehoofd waardoor de stemspleet dichtgeknepen wordt (laryngospasmen).

*Niet bekend:* benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen (bronchospasmen); benauwdheid; piepende ademhaling.

### **Maag en darmen**

*Zeer vaak:* misselijkheid (met name bij kinderen en ouderen komt dit zeer vaak voor); braken (met name bij kinderen komt dit zeer vaak voor).

*Vaak:* verhoogde aanmaak van speeksel.

### **Lever- en galaandoeningen**

*Niet bekend:* leverontsteking (hepatitis); leverfalen; afsterven van levercellen (levernecrose).

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Niet bekend:* jeuk; huiduitslag; huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (urticaria); huidontsteking; gezwollen gezicht.

### **Algemeen**

*Vaak:* koude rillingen; koorts.

*Niet bekend:* ongemakkelijk gevoel op de borst

*Zelden:* kwaadaardig verhoogde lichaamstemperatuur (maligne hyperthermie). Echter, de precieze frequentie van deze bijwerking kan niet worden vastgesteld, omdat mensen die deze aandoening al hadden doorgemaakt niet mochten deelnemen aan klinisch onderzoek.

### **Onderzoeken**

*Vaak:* abnormale hoeveelheden glucose in het bloed (abnormale bloedglucose waarden); abnormale uitslagen bij leverfunctietests; toename van het aantal witte bloedcellen; toename van de hoeveelheid fluoride in het bloed.

### **Complicaties**

*Vaak:* verlaagde lichaamstemperatuur.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Sevofluraan is chemisch stabiel indien het wordt bewaard bij normale lichtcondities.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof is sevofluraan.
- De andere stof in dit middel is (een zeer kleine hoeveelheid) water.

### **Hoe ziet Sevorane eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Sevorane is een vloeistof voor inhalatiedamp. Sevorane is een heldere, kleurloze, niet-ontvlambare, niet-explosieve en niet-irriterende vloeistof. Een flacon bevat 250 ml vloeistof.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### *Registratiehouder:*

AbbVie B.V.  
Wegalaan 9  
2132 JD Hoofddorp.  
Tel. nr.: 088 322 2843

#### *Fabrikant:*

AbbVie S.r.l.  
S.R. 148 Pontina km 52 SNC

04011 Campoverde di Aprilia (LT)  
Italië

Sevorane is in het register ingeschreven onder RVG 18395

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in december 2020**



De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Sevorane, vloeistof voor inhalatiedamp

Het actieve bestanddeel van Sevorane is sevofluraan. Sevofluraan is een gefluoreerd derivaat van methyl-isopropyl-ether. De chemische naam van sevofluraan is fluoro-methyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)-ethyl-ether, het heeft een moleculair gewicht van 200,05 g/mol.

### **Therapeutische indicaties**

Sevorane is bestemd voor inductie en onderhoud van algemene anesthesie voor klinische en poliklinische chirurgische ingrepen bij volwassenen en kinderen.

### **Dosering en wijze van toediening.**

#### *Premedicatie*

Premedicatie dient geselecteerd te worden in overeenstemming met de behoefte van de individuele patiënt en het oordeel van de anesthesist.

Sevorane dient te worden toegediend met behulp van een speciaal voor Sevorane gekalibreerde verdamper zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden gecontroleerd.

#### *Inductie*

MAC (minimum alveolaire concentratie) waarden voor sevofluraan nemen af met leeftijd en de toevoeging van lachgas. Onderstaande tabel vermeldt de gemiddelde MAC waarden voor verschillende leeftijdsgroepen:

### **Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan**

<b>MAC waarden voor volwassenen en kinderen op basis van leeftijd</b>		
<b>leeftijd (jaren)</b>	<b>sevofluraan in zuurstof</b>	<b>sevofluraan in 65% N<sub>2</sub>O/35% O<sub>2</sub></b>
0 - 1 maand *	3,3%	
1 - < 6 maanden	3,0%	
6 maanden - < 3 jaar	2,8%	2,0% **
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

\* Pasgeborenen na een volledige zwangerschapsperiode. MAC bij te vroeg geboren is niet vastgesteld.  
\*\* Bij kinderen van 1 - < 3 jaar oud is 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub> gebruikt.



De dosis dient individueel te worden vastgesteld en getitreerd tot het gewenste effect in overeenstemming met de leeftijd en de klinische status van de patiënt. Een kort werkend barbituraat of een ander intraveneus inductiemiddel kan worden toegediend voor inhalatie van sevofluraan. Inductie met sevofluraan is mogelijk in combinatie met zuurstof of met zuurstof-lachgas mengsels. Voor inductie van anesthesie produceren ingeademde concentraties tot 8% gewoonlijk chirurgische anesthesie binnen twee minuten bij zowel volwassenen als kinderen.

#### *Onderhoud*

Heelkundige anesthesieniveaus kunnen worden gehandhaafd met concentraties van 0,5 - 3% sevofluraan met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas (zie rubriek 4.5 van de SmPC).

#### *Ontwaken*

De tijd tot ontwaken is in het algemeen kort na sevofluraan-anesthesie. Daarom kunnen patiënten postoperatieve pijnverlichting eerder nodig hebben. Wanneer alle toediening van anesthetica stopgezet is, dienen de luchtwegen van de patiënt met 100% zuurstof te worden geventileerd tot volledig ontwaken.

#### *Ouderen*

MAC waarden nemen af bij toenemende leeftijd. De gemiddelde concentratie sevofluraan waarbij de MAC wordt bereikt bij iemand van 80 jaar is ongeveer 50% van de concentratie die nodig is bij iemand van 20 jaar (zie bovenstaande tabel "Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan").

#### *Verminderde nierfunctie*

Vanwege het kleine aantal patiënten met verminderde nierfunctie (base-line serum creatinine groter dan 1,5 mg/dl) dat werd bestudeerd, is de veiligheid van de toediening van sevofluraan aan deze groep niet volledig vastgesteld. Sevofluraan dient daarom met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met verminderde nierfunctie.

### **Contra-indicaties**

Sevofluraan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met:

- een bekende of vermoede genetische aanleg voor maligne hyperthermie;
- een bekende of vermoede overgevoeligheid voor sevofluraan of voor andere gehalogeneerde middelen (bijvoorbeeld een geschiedenis van levertoxiciteit, waaronder gewoonlijk verhoogde leverenzymen, koorts, leukocytose en/of eosinofilie, tijdelijk gerelateerd aan anesthesie met een van deze middelen);
- sevofluraan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een contra-indicatie voor algemene anesthesie.

### **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Sevorane dient alleen te worden toegediend door personen die getraind zijn in de algemene anesthesie. Voor het openhouden van de luchtwegen, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie dienen hulpmiddelen onmiddellijk beschikbaar te zijn.

De concentratie sevofluraan die door de verdamper wordt afgeleverd moet exact bekend zijn. Aangezien diverse vluchtige anesthetica verschillen qua fysische eigenschappen, dienen alleen specifiek voor Sevorane gekalibreerde verdampers te worden gebruikt. De toediening van algemene anesthesie moet op basis van de respons van de patiënt individueel getitreerd worden. Hypotensie en ademhalingsdepressie nemen toe met de anesthesiediepte. Net als andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica kan sevofluraan hoesten induceren. Bij de inductiefase moet hiermee rekening worden gehouden.

Tijdens gebruik van gehalogeneerde inhalatie-anesthetica zoals sevofluraan kan in geïsoleerde gevallen een AV-junctieel ritme ontstaan, in het bijzonder wanneer tevoren een vagolyticum gegeven is, zoals atropine.

Er zijn enkele gevallen van verlenging van het QTc-interval gemeld. Echter dit zal in de praktijk zeer zelden leiden tot torsade de pointes (in uitzonderlijke gevallen fataal). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van sevofluraan aan risicopatiënten, zoals ouderen met cardiovasculaire risicofactoren en patiënten met een aangeboren aanleg voor QTc-interval verlenging.

Tijdens de onderhoudsfase van de anesthesie geeft een verhoging van de sevofluraanconcentratie een dosisafhankelijke daling van de bloeddruk. Een excessieve bloeddrukverlaging kan gerelateerd zijn aan de diepte van de anesthesie. Deze verlaging kan gecorrigeerd worden door de ingeademde sevofluraanconcentratie te verlagen. Extra zorgvuldigheid is geboden bij dosering van patiënten die hypovolemisch, hypotensief of anderszins hemodynamisch gecompromitteerd zijn, bijvoorbeeld vanwege gelijktijdig toegediende medicatie.

Het ontwaken dient zorgvuldig te worden vastgesteld voordat de patiënt de verkoeverkamer verlaat. Hoewel herstel van het bewustzijn na toediening van sevofluraan gewoonlijk binnen enkele minuten optreedt, is de invloed op de intellectuele eigenschappen gedurende 2 tot 3 dagen na de anesthesie niet onderzocht. Zoals ook met andere anesthetica kan voorkomen, kunnen kleine stemmingsveranderingen gedurende een aantal dagen na toediening aanhouden. Patiënten moeten geadviseerd worden dat het uitvoeren van handelingen die oplettendheid vereisen, bijvoorbeeld het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, tijdelijk verminderd kunnen zijn na algehele anesthesie (zie rubriek 4.7 van de SmPC).

Een ontwakingsdelier komt ongeveer 2-3 keer zo vaak voor bij jonge kinderen onder zes jaar dan bij volwassenen. Agitatie bij het ontwaken van anesthesie bij jonge kinderen is vaker gerapporteerd bij anesthetica met een korte ontwakingsduur zoals sevofluraan in vergelijking met sommige andere anesthetica met een langere ontwakingsduur, zoals propofol en halothaan.

Sevofluraan moet, evenals andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica, met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die kans hebben op verhogingen van de intracranieële druk. Hierbij dient sevofluraan samen met handelingen, die de intracranieële druk verlagen, zoals hyperventilatie te worden toegepast.

Zoals ook geldt voor andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica heeft sevofluraan een verwijdend effect op het systemisch en coronair arterieel systeem. Daarom dient sevofluraan met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met coronaire hartziekten en is het belangrijk om een normale hemodynamiek in stand te houden, om myocard ischemie bij deze patiënten te voorkomen.

Bij kinderen met de ziekte van Pompe werd in geïsoleerde gevallen ventriculaire aritmie gemeld.

Algemene anesthesie, waaronder sevofluraan, dient bij patiënten met mitochondriële aandoeningen met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend.

Sevofluraan dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met myasthenia gravis. Deze patiënten zijn zeer gevoelig voor geneesmiddelen die de ademhaling onderdrukken.

Sevofluraan kan ademhalingsdepressie veroorzaken, die kan worden versterkt door narcotiserende premedicatie of andere middelen die ademhalingsdepressie teweegbrengen. De ademhaling dient te worden gevolgd en, indien nodig, te worden ondersteund.

#### *Maligne hyperthermie:*

Bij gevoelige patiënten kunnen inhalatie-anesthetica een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken welke leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinische syndroom maligne hyperthermie. Het klinische syndroom wordt gekenmerkt door hypercapnie, en kan gepaard gaan met spierrigiditeit, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of instabiele bloeddruk. Deze symptomen

zijn niet alleen specifiek voor maligne hyperthermie bij diepe anesthesie maar komen ook voor bij lichte anesthesie, acute hypoxie, hypercapnie en hypovolemie door andere oorzaken.

In klinische onderzoeken werd één geval van maligne hyperthermie gerapporteerd. Bovendien zijn er na het in handel brengen van het geneesmiddel gevallen van maligne hyperthermie gerapporteerd. Sommige van deze gevallen zijn fataal geweest.

Behandeling omvat het staken van het oorzakelijke agens (bijvoorbeeld sevofluraan), intraveneuze toediening van dantroleennatrium en ondersteunende therapie, zoals maatregelen om de lichaamstemperatuur terug te brengen naar normaal, beademing en circulatie te ondersteunen en elektrolyten en zuur-base balans te onderhouden. Later kan nierfalen optreden; de urineproductie dient te worden gevolgd en zo mogelijk in stand gehouden.

#### *Peri-operatieve hyperkaliëmie*

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrische patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en de dood. Patiënten met een sluimerende of actieve neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine hing in de meeste, maar niet alle, gevallen hiermee samen. Bij deze patiënten trad ook een aanzienlijke verhoging van het serumcreatinine-kinase op, en in enkele gevallen een verandering in de urine overeenkomend met myoglobulinurie.

Ondanks overeenkomstige symptomen met het klinische beeld van maligne hyperthermie, traden bij geen van deze patiënten tekenen of symptomen van spierrigiditeit of hypermetabole toestand op. Bij optreden van hyperkaliëmie en/of persisterende ritmestoornissen wordt aanbevolen deze snel en agressief te behandelen. Bij verdenking op een neuromusculaire aandoening dient nadere evaluatie plaats te vinden.

#### *Vervanging van uitgedroogde CO<sub>2</sub>-absorbensreservoirs:*

Een exotherme reactie, verhoogde afbraak van sevofluraan, en productie van ontledingsproducten kan voorkomen wanneer het CO<sub>2</sub>-absorbens uitgedroogd raakt, zoals na een uitgebreide periode van droog gas doorstroming van de CO<sub>2</sub>-absorbensreservoirs. Zeldzame gevallen van extreme warmte, rook en/of spontaan vuur in de anesthesiemachine zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van sevofluraan samen met uitgedroogd CO<sub>2</sub>-absorbens, specifiek welke kaliumhydroxide bevatten. Een ongewoon vertraagde stijging of onverwachte afname van de ingeademde sevofluraan concentratie in vergelijking tot de instelling van de verdamper, kan samenhangen met een excessieve verwarming van het CO<sub>2</sub>-absorbensreservoir.

Bij experimenteel onderzoek werden bij gebruik van uitgedroogde CO<sub>2</sub>-absorbentia en toepassing van maximale sevofluraanconcentraties (8%) gedurende langere tijdsperioden (>2 uur) afbraakproducten van sevofluraan (methanol, formaldehyde, koolmonoxide en compound A, B, C en D) aangetroffen in het ademhalingscircuit. De concentratie van formaldehyde kwam hierbij overeen met concentraties waarvan bekend is dat deze milde ademhalingsirritatie kan veroorzaken. De klinische relevantie van deze bevindingen staat vooralsnog niet vast.

Wanneer een clinicus vermoedt dat het CO<sub>2</sub>-absorbens uitgedroogd kan zijn, dan dient het te worden vervangen voor toediening van sevofluraan. De kleurindicator van de meeste CO<sub>2</sub>-absorbentia verandert niet noodzakelijkerwijs als gevolg van uitdroging. Daarom dient de afwezigheid van een significante kleurverandering niet te worden beschouwd als een garantie voor adequate hydratatie. CO<sub>2</sub>-absorbentia dienen routinematig te worden vervangen onafhankelijk van de staat van de kleurindicator.

#### *Leverfunctie*

Uit ervaringen na het op de markt komen zijn er zeer zelden gevallen van lichte, matige en ernstige postoperatieve leverdisfunctie of hepatitis met of zonder geelzucht gemeld. Als sevofluraan wordt toegediend aan patiënten met onderliggende leverproblemen of aan patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze leverdisfunctie veroorzaken, moet dit risico klinisch

worden geëvalueerd (zie rubriek 4.8 van de SmPC). Na anesthesie met gehalogeneerde anesthetica werden stoornissen van de leverfunctie, icterus en fatale levernecrose gemeld. Een cirrose of een andere anomalie, die een stoornis van de leverfunctie ten gevolge heeft, met inbegrip van virale hepatitis kunnen een reden zijn om een ander anestheticum te kiezen dan een gehalogeneerde stof. De kans op leverschade kan toenemen bij herhaalde toediening, met name als het interval van blootstelling aan gehalogeneerde anesthetica minder dan drie maanden bedraagt.

#### *Nierfunctie*

Omdat maar een klein aantal patiënten met een verminderde nierfunctie (baseline serumcreatinine groter dan 1,5 mg/dl) is onderzocht, is de veiligheid van de toediening van sevofluraan bij deze groep patiënten niet volledig vastgesteld. Daarom dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Aanbevolen wordt de nierfunctie van nierpatiënten postoperatief te monitoren.

#### *Convulsies*

Met betrekking tot het gebruik van sevofluraan zijn er zeldzame gevallen van convulsies gerapporteerd (zie rubriek 4.8 van de SmPC).

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies, die zowel voorkwamen bij kinderen en jong volwassenen als bij oudere volwassenen met of zonder predisponerende risicofactoren. De risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen voordat sevofluraan wordt gebruikt bij patiënten met een risico op convulsies. Bij kinderen dient de diepte van de anaesthesie beperkt te worden. Een EEG kan helpen de sevofluraandosis te optimaliseren en de ontwikkeling van convulsieve activiteit te voorkomen bij patiënten met een predispositie voor convulsies.

#### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies. Veel van de meldingen betroffen kinderen en jong volwassenen, beginnend bij een leeftijd van 2 maanden; de meesten van hen hadden geen predisponerende risicofactoren. Gebruik van sevofluraan bij patiënten met een mogelijk risico van convulsies dient klinisch beoordeeld te worden.

### **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *Niet-selectieve monoamine-oxidase remmers:*

Risico op crisis gedurende de operatie. Het wordt over het algemeen aanbevolen dat de behandeling 2 weken voor de operatie gestaakt wordt.

#### *Neuromusculair blokkerende middelen*

Evenals met andere inhalatie-anesthetica beïnvloedt sevofluraan zowel de intensiteit als de duur van de neuromusculaire blokkade door niet-depolariserende spierrelaxantia. Het verdient aanbeveling ongeveer een derde tot de helft van de gebruikelijke dosis van deze stoffen toe te dienen.

Het verlagen van de dosering van niet-depolariserende spierrelaxantia tijdens de inductie van de anesthesie kan resulteren in een vertraagd begin van de condities die geschikt zijn voor endotracheale intubatie of inadequate spierrelaxatie omdat de potentiering van neuromusculair blokkerende middelen een paar minuten na het begin van de toediening van sevofluraan wordt waargenomen. De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia kan worden geantagoneerd met neostigmine.

Onder de niet-depolariserende spierrelaxantia zijn interacties met vecuronium, pancuronium en atracurium onderzocht. Bij afwezigheid van specifieke richtlijnen geldt: (1) voor endotracheale intubatie dient de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantie niet verlaagd te worden; en (2) tijdens onderhoud van de anesthesie is het waarschijnlijk dat de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia verlaagd is, vergeleken met de dosis tijdens anesthesie met N<sub>2</sub>O/opiaten. De toediening van een extra dosis spierrelaxantia dient te worden genomen op basis van zenuwstimulatie.

Wanneer sevofluraan als toevoeging aan alfentanil-N<sub>2</sub>O anesthesie wordt gebruikt, kan sevofluraan een door pancuronium, vecuronium of atracurium geïnduceerde neuromusculaire blokkade versterken. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van depolariserende neuromusculaire blokkade is niet onderzocht.

Gelijktijdig gebruik van succinylcholine met inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met hartaritmieën en overlijden van pediatrische patiënten in de postoperatieve fase als gevolg van een verhoging van kaliumspiegels in het serum.

#### *Sympathicomimetica*

Bèta-sympathicomimetica zoals isoprenaline en alfa- en bètasympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens narcose met sevofluraan wegens een potentieel risico op ventriculaire aritmie.

#### *Adrenaline*

Sevofluraan maakt net als isofluraan het myocard gevoelig voor het arrhythmogeen effect van exogeen toegediend adrenaline.

#### *Indirecte sympathicomimetische middelen*

Bij gelijktijdig gebruik van sevofluraan en indirecte sympathicomimetische middelen (amfetamine, efedrine) is er een risico op het optreden van een acute hypertensieve periode.

#### *Vasodilatoren*

Sevofluraan heeft een vaatverwijdende werking. Derhalve kan het bloeddrukverlagende effect van vaatverwijdende geneesmiddelen worden versterkt.

#### *Narcotische analgetica*

De werking van sevofluraan kan worden versterkt door narcotische analgetica.

#### *Bètablokkers*

Blokkade van de cardiovasculaire compensatiemechanismen kan optreden, waardoor negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten versterkt worden. De werking van de bètablokkers kan tijdens de operatie worden onderdrukt met behulp van bèta-receptorstimulerende sympathicomimetica. In het algemeen dient medicatie met een bètablokker niet te worden gestopt en een abrupte vermindering van de dosering te worden vermeden.

#### *CYP2E1 inductoren*

Geneesmiddelen en stoffen die de activiteit van cytochroom P450 iso-enzym CYP2E1 doen toenemen, zoals isoniazide en alcohol, kunnen het metabolisme van sevofluraan verhogen en tot significante verhogingen van de fluorideconcentraties in het plasma leiden (zie rubriek 5.2 van de SmPC). Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische effecten van isoniazide potentiëren. Vanwege mogelijke inductie van het metabolisme, dient de behandeling met isoniazide 1 week voor de operatie te worden gestaakt en niet hervat te worden tot 15 dagen na de operatie.

#### *Calciumantagonisten*

Het optreden van een atrioventriculaire geleidingsstoornis werd waargenomen bij gelijktijdige behandeling met verapamil en sevofluraan.

In patiënten die met calciumantagonisten behandeld worden, vooral bij dihydropyridine derivaten, kan sevofluraan leiden tot merkbare hypotensie. Voorzichtigheid is geboden bij calciumantagonisten die gelijktijdig worden gebruikt met inhalatie-anesthetica wegens het risico op additieve negatieve inotrope effecten.

### *Benzodiazepines en opiaten*

Van benzodiazepines en opiaten kan worden verwacht dat ze de MAC van sevofluraan op dezelfde manier verlagen als andere inhalatie-anesthetica. Opiaten, zoals alfentanil en sufentanil, kunnen, wanneer deze gecombineerd worden met sevofluraan, leiden tot een synergetische afname van de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie.

Toediening van sevofluraan is verenigbaar met het gebruik van benzodiazepines en opiaten, die vaak gebruikt worden tijdens chirurgie.

### *Distikstofoxide (N<sub>2</sub>O)*

Zoals ook met andere gehalogeneerde anesthetica het geval is, wordt de MAC van sevofluraan verlaagd wanneer het wordt toegediend in combinatie met distikstofoxide. Het MAC equivalent wordt gereduceerd met ongeveer 50% bij volwassenen en ongeveer 25% bij kinderen (zie rubriek 4.2 van de SmPC).

### *Sint-Janskruid*

Bij patiënten die langdurig met Sint-Janskruid behandeld zijn, zijn ernstige hypotensie en vertraagd ontwaken na anesthesie met inhalatie-anesthetica gemeld.

### *Barbituraten*

Toediening van sevofluraan is verenigbaar met het gebruik van barbituraten, die vaak gebruikt worden tijdens chirurgie.

Voor sevofluraan is aangetoond dat het veilig en effectief is wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met verschillende middelen die in de chirurgie regelmatig gebruikt worden, zoals geneesmiddelen die werken op het centraal zenuwstelsel, geneesmiddelen die werken op het autonome zenuwstelsel, skeletspierrelaxantia, anti-infectieuze middelen waaronder aminoglycosiden, hormonen en synthetische substituten, bloedproducten en cardiovasculaire geneesmiddelen, waaronder adrenaline.

## **Farmaceutische gegevens**

### *Hulpstoffen*

Er is ten minste 300 ppm water aanwezig om bescherming te bieden tegen Lewis zuren uit het milieu.

### *Gevallen van onverenigbaarheid*

De afbraak van sevofluraan en de daarop volgende vorming van afbraakproducten wordt verhoogd door een toenemende temperatuur van het absorbens, uitgedroogd CO<sub>2</sub> absorbens (voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten zoals Baralyme), verhoogde concentratie sevofluraan en lagere verse gasstromen. Sevofluraan kan via twee verschillende routes alkalische degradatie ondergaan. De eerste resulteert in het verlies van waterstoffluoride en de vorming van pentafluorisopropenylfluoromethyl-ether (PIFE beter bekend als Compound A). De tweede afbraakroute van sevofluraan treedt alleen op in de aanwezigheid van uitgedroogde CO<sub>2</sub> absorbentia en leidt tot het uiteenvallen van sevofluraan in hexafluoroisopropanol (HFIP) en formaldehyde. HFIP is inactief, niet-genotoxisch, glucoronideert snel, wordt snel geklaard en heeft een toxiciteit vergelijkbaar met sevofluraan. Formaldehyde is aanwezig tijdens normale metabolische processen. Formaldehyde kan verder degraderen in methanol en methanoaat wanneer het wordt blootgesteld aan een extreem uitgedroogd absorbens. Bij hoge temperaturen kan methanoaat bijdragen aan de vorming van koolstofmonoxide. Methanol kan reageren met Compound A en zo het methoxy-additie product Compound B vormen. Compound B kan verdere HF eliminatie ondergaan en zo Compound C, D en E vormen. Met extreem uitgedroogde absorbentia, voornamelijk degene die kaliumhydroxide bevatten (bijv. Baralyme) kan de vorming van formaldehyde, methanol, koolmonoxide, Compound A en misschien sommige van zijn afbraakproducten, Compound B, C en D optreden.

De interactie met CO<sub>2</sub> absorptentia is niet uniek voor sevofluraan. De productie van afbraakproducten in het anesthesie circuit is het resultaat van de extractie van het zure proton in de aanwezigheid van een sterke base (KOH en/of NaOH) waarbij een alkeen (PIFE) van sevofluraan wordt gevormd, gelijk aan de vorming van 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro-ethyleen (BCDFE) uit halothaan. Er is geen aanpassing van de dosering of de klinische toepassing nodig wanneer gesloten ademsystemen worden gebruikt: de hoeveelheid van PIFE is niet klinisch significant en er zijn geen bijwerkingen aan toegeschreven.

#### *Houdbaarheid*

De houdbaarheid van Sevorane bedraagt 3 jaar.

#### *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Sevofluraan is chemisch stabiel indien het wordt bewaard bij normale lichtcondities. Er treedt geen waarneembare afbraak op in aanwezigheid van sterke zuren of hitte.

#### *Aard en inhoud van de verpakking*

250 ml amberkleurige polyethyleennaftalaat (PEN) flacons met een schroefdop of een Quik-Fil sluiting.

#### *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies*

Sevorane is mengbaar met ethanol, ether, chloroform en petroleumbenzeen en het is matig oplosbaar in water. Sevofluraan tast roestvrij staal, messing, aluminium, vernikkeld messing, verchromd messing of een legering van koper en beryllium niet aan.

Chemische degradatie kan optreden wanneer geïnhaleerde anesthetica worden blootgesteld aan CO<sub>2</sub> absorptentia in de anesthesiemachine. Wanneer, zoals aanbevolen, nieuwe absorptentia worden gebruikt zal de degradatie van sevofluraan minimaal zijn en afbraakproducten zullen niet detecteerbaar of niet toxisch (zie rubriek 4.4 en 6.2 van de SmPC) zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.