

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevofluraan 100% (Piramal), vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sevofluraan 100%.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Geen

Het eindproduct bestaat enkel uit het werkzame bestanddeel, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiedamp, vloeistof

Heldere, kleurloze, volatiele vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Het geneesmiddel is bestemd voor inductie en instandhouding van algemene anesthesie bij volwassenen en pediatrie patiënten van alle leeftijden, met inbegrip van pasgeborenen na een volledige zwangerschapsperiode (zie rubriek 4.2 voor leeftijdsdetails)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De keuze van de premedicatie dient zoveel mogelijk op de behoefte van de individuele patiënt te worden afgestemd en is ter beoordeling aan de anesthesist.

Chirurgische anesthesie:

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

De MAC-waarden (minimum alveolaire concentratie) voor sevofluraan nemen af naarmate de patiënt ouder is en wanneer er N₂O toegevoegd wordt. In de onderstaande tabel staan de gemiddelde MAC-waarden voor de verschillende leeftijdsgroepen vermeld.

Tabel 1: MAC-waarden voor volwassenen en kinderen naar leeftijd		
Leeftijd van de patiënt (jaren)	Sevofluraan 100%, vloeistof voor inhalatiedamp, in zuurstof	Sevofluraan 100%, vloeistof voor inhalatiedamp, in 65% N ₂ O/35% O ₂
0 – 1 maand*	3,3%	2,0% **
1 - <6 maanden	3,0%	
6 maanden - <3 jaar	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%

* Pasgeborenen na een volledige zwangerschapsperiode. De MAC is niet bepaald bij te vroeg geboren zuigelingen.

** Bij kinderen van 1 tot <3 jaar oud werd 60% N₂O /40% O₂ gebruikt.

Inductie van de anesthesie

De dosering dient individueel te worden vastgesteld en getitreerd tot het gewenste effect op basis van de leeftijd en klinische toestand van de patiënt. Er kan een kortwerkend barbituraat of een ander intraveneus inducerend middel worden toegediend, gevolgd door inhalatie van sevofluraan.

Inductie met sevofluraan is mogelijk door inhalatie van 0,5-1,0% sevofluraan in zuurstof (O₂) met of zonder stikstof (N₂O), stapsgewijs verhoogd met 0,5-1,0% sevofluraan, tot een maximum van 8% bij volwassenen en kinderen tot de gewenste diepte van de anesthesie is bereikt.

Bij volwassenen zorgen ingeademde concentraties tot 5% sevofluraan doorgaans binnen 2 minuten voor een chirurgische anesthesie. Bij kinderen zorgen ingeademde concentraties tot 7% sevofluraan doorgaans binnen 2 minuten voor een chirurgische anesthesie.

Onderhoud van de anesthesie

Niveaus van anesthesie voor chirurgische ingrepen kunnen worden gehandhaafd door inademing van 0,5-3% sevofluraan in O₂ met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas.

Ontwaken:

De tijd tot ontwaken is in het algemeen kort na sevofluraananesthesie. Daarom kunnen patiënten vroege postoperatieve pijnbestrijding nodig hebben. Wanneer alle toediening van anesthetica is stopgezet, moeten de luchtwegen van de patiënt worden geventileerd met 100% zuurstof totdat ze volledig ontwaken.

Ouderen

De MAC-waarde daalt naarmate de leeftijd toeneemt. De gemiddelde concentratie sevofluraan die nodig is om de MAC-waarde te bereiken bij iemand die 80 jaar oud is, is ongeveer 50% van de concentratie die nodig is voor een 20-jarige.

Pediatrische patiënten

Zie tabel 1 voor de MAC-waarden voor pediatrische patiënten naar leeftijd bij gebruik in zuurstof met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas.

Verminderde nierfunctie

Vanwege het kleine aantal patiënten met nierfunctiestoornis (baseline serumcreatinine hoger dan 1,5 mg/dl) die is onderzocht, is de veiligheid van toediening van sevofluraan in deze groep niet volledig vastgesteld. Sevofluraan dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Gebruik voor inademing. Sevofluraan moet worden toegediend ofwel via een gezichtsmasker ofwel via een endotracheale tube. Sevofluraan mag uitsluitend worden toegediend door personen die zijn opgeleid in het toedienen van algehele anesthesie. Voorzieningen voor de handhaving van open luchtwegen, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn. Sevofluraan moet worden toegediend via een speciaal voor sevofluraan gekalibreerde verdamper zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden gecontroleerd. Als de kooldioxide-absorbens uitgedroogd is, dan moet deze vervangen worden alvorens sevofluraan te gebruiken. (zie rubriek 4.4.)

4.3 Contra-indicaties

Sevofluraan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede gevoeligheid voor sevofluraan of andere gehalogeneerde anesthetica (bijv. voorgeschiedenis van leverfunctiestoornis, koorts of leukocytose met onbekende oorzaak na anesthesie met een van deze middelen).

Sevofluraan is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende of vermoede genetische aanleg voor maligne hyperthermie.

Sevofluraan is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie algehele anesthesie gecontra-indiceerd is.

Sevofluraan mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van onverklaarbare matige tot ernstige leverfunctiestoornissen met geelzucht, koorts en/of eosinofilie in combinatie met gehalogeneerde anesthetica. Sevofluraan is gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie algehele anesthesie gecontra-indiceerd is.

Sevofluraan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van gediagnosticeerde hepatitis door een gehalogeneerd inhalatieanestheticum of met een voorgeschiedenis van onverklaarbare matige tot ernstige leverdisfunctie met geelzucht, koorts en eosinofilie na anesthesie met sevofluraan.

Sevofluraan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede genetische aanleg voor maligne hyperthermie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sevofluraan kan ademhalingsdepressie veroorzaken, die kan worden versterkt door narcotische premedicatie of andere middelen die ademhalingsdepressie veroorzaken. De ademhaling dient te worden gecontroleerd en zo nodig te worden ondersteund.

Sevofluraan mag uitsluitend worden toegediend door personen die opgeleid zijn om algehele anesthesie toe te passen. Voorzieningen voor het handhaven van een vrije luchtweg, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn.

Alle met sevofluraan geanestheseerde patiënten moeten constant worden gecontroleerd, met inbegrip van elektrocardiogram (ECG), bloeddruk, zuurstofverzadigingen maximale koolstofdioxideconcentratie aan het einde van de uitademing (end-tidal CO₂).

De concentratie sevofluraan die met een verdamper wordt gegeven, moet exact bekend zijn. Omdat de fysieke eigenschappen van vluchtige anesthetica van elkaar verschillen, mogen alleen verdamper worden gebruikt die specifiek voor sevofluraan zijn gekalibreerd. De toediening van algehele anesthesie moet gepersonaliseerd worden op basis van de reactie van de patiënt.

Hypotensie en ademhalingsdepressie nemen toe naarmate de anesthesie sterker wordt.

Tijdens het gebruik van gehalogeneerde inhalatie-anesthetica zoals sevofluraan, kan zich in geïsoleerde gevallen een AV-junctioneel ritme ontwikkelen, vooral wanneer vooraf een vagolytisch geneesmiddel zoals atropine is gegeven

Ontwakend delirium komt ongeveer 2-3 keer vaker voor bij jonge kinderen onder de zes jaar dan bij volwassenen. Agitatie bij het ontwaken van anesthesie bij jonge kinderen is vaker gemeld bij anesthetica met een korte ontwakingsduur zoals sevofluraan in vergelijking met sommige andere anesthetica met een langere ontwaakduur, zoals propofol en halothaan. Een snelle opkomst bij kinderen kan gepaard gaan met agitatie en gebrek aan medewerking (in ongeveer 25% van de gevallen).

Net als bij andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica heeft sevofluraan een verwijdend effect op het systemische en coronaire arteriële systeem. Daarom moet sevofluraan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met coronaire hartziekte en het is belangrijk om een normale hemodynamiek te handhaven om myocardischemie bij deze patiënten te voorkomen.

Maligne hyperthermie

Bij gevoelige patiënten kunnen krachtige inhalatie-anesthetica een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken. Dit 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. Sommige van deze niet-specifieke symptomen kunnen ook optreden bij lichte anesthesie, acute hypoxie, hypercapnie en hypovolemie.

In klinische onderzoeken werd één geval van maligne hyperthermie gerapporteerd. Daarnaast zijn er postmarketinggevallen van maligne hyperthermie gerapporteerd. Sommige van deze gevallen waren dodelijk.

De behandeling omvat het staken van de oorzakelijke agentia (bijvoorbeeld sevofluraan), intraveneuze toediening van dantroleennatrium (raadpleeg de productinformatie van intraveneus dantroleennatrium voor aanvullende informatie over de behandeling van de patiënt) en gebruik van ondersteunende therapie. Een dergelijke ondersteunende therapie omvat maatregelen om de lichaamstemperatuur terug te brengen naar normale waarden, ondersteuning van de ademhaling en circulatie indien geïndiceerd, en beheersing van verstoringen van de elektrolytenbalans en/of van het zuur-base evenwicht. Later kan nierfalen optreden; de urineproductie dient te worden gevolgd en zo mogelijk in stand te worden gehouden. Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrie patiënten tot hartaritmieën en de dood hebben geleid.

Perioperatieve hyperkaliëmie

Patiënten met een sluimerende of actieve neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar. In de meest, maar niet in alle gevallen, was er sprake van gelijktijdig gebruik van succinylcholine. 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 het feit dat de symptomen overeenkwamen met het klinische beeld van maligne hyperthermie, traden bij geen van deze patiënten tekenen of symptomen van spierrigiditeit of hypermetabole toestand op. Aanbevolen wordt om vroegtijdig en agressief in te grijpen om de hyperkaliëmie en/of persisterende ritmestoornissen te behandelen. Ook dient er vervolgens te worden gekeken of er sprake is van een latente neuromusculaire aandoening. Als een neuromusculaire aandoening wordt vermoed, moet verdere evaluatie plaatsvinden.

Er zijn geïsoleerde gevallen van verlenging van het QT-interval gemeld, die in zeldzame gevallen gepaard gingen met torsade de pointes (die in uitzonderlijke gevallen dodelijk waren). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van sevofluraan aan gevoelige patiënten.

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

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

Leverfunctie

Na het op de markt komen van het middel zijn zeer zeldzame 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. Bij patiënten met leverschade, geelzucht, onverklaarde koorts of eosinofilie na toediening van andere inhalatie-anesthetica, wordt aanbevolen toediening van sevofluraan te vermijden indien

anesthesie met intraveneuze geneesmiddelen of regionale anesthesie mogelijk is (zie rubriek 4.8).

Patiënten die binnen een relatief korte periode, meerdere malen aan gehalogeneerde koolwaterstoffen worden blootgesteld, hebben mogelijk een verhoogd risico op leverschade.

Algemeen

Een verhoging van de concentratie sevofluraan tijdens de instandhouding van de anesthesie leidt tot dosisafhankelijke dalingen van de bloeddruk. Een te sterke daling van de bloeddruk kan worden gecorrigeerd door de concentratie sevofluraan te verminderen. Vanwege de niet-oplosbaarheid van sevofluraan in het bloed, kunnen er sneller hemodynamische veranderingen optreden dan met andere vluchtige anesthetica. Bij patiënten met hypovolemie of hypotensie, of bij anderszins hemodynamisch verzwakte patiënten, bijv. vanwege gelijktijdig gebruikte medicatie, moet de dosering uiterst zorgvuldig worden bepaald.

Zoals bij alle anesthetica is instandhouding van de hemodynamische stabiliteit belangrijk ter voorkoming van myocardischemie bij patiënten met coronaire aandoeningen.

Ook bij gebruik van sevofluraan tijdens obstetrische anesthesie moet voorzichtig te werk worden gegaan vanwege het ontspannende effect op de baarmoeder en het daarmee samenhangende verhoogde risico op baarmoederbloedingen (zie rubriek 4.6).

Het herstel van algehele anesthesie moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat de patiënt de verkoeverkamer mag verlaten. Patiënten ontwaken doorgaans snel na anesthesie met sevofluraan, waardoor vroege postoperatieve pijnbestrijding nodig kan zijn. Hoewel herstel van het bewustzijn na toediening van sevofluraan doorgaans binnen enkele minuten optreedt, is het effect op de intellectuele functie in de twee of drie dagen volgend op de anesthesie niet onderzocht. Zoals bij andere anesthetica kunnen er gedurende enkele dagen na de toediening lichte stemmingsveranderingen optreden (zie rubriek 4.7).

Vervanging van uitgedroogd CO₂-absorbens

De exotherme reactie tussen sevofluraan en CO₂-absorbens wordt versterkt wanneer de CO₂-absorbens uitgedroogd is, bijv. na een langere periode met droge gastoevoer over het reservoir met CO₂-absorbens. Er zijn zeldzame gevallen van extreme hitte, rookontwikkeling en/of spontane brand in de anesthesieverdamper gerapporteerd tijdens het gebruik van sevofluraan in combinatie met uitgedroogd CO₂-absorbens, met name als de absorbens kaliumhydroxide bevat (bv. Baralyme). Een onverwachte vertraging in de toename of afname van de geïnhalerde sevofluraanconcentratie in vergelijking met de instelling van de verdamper kan wijzen op een oververhitting van het reservoir met CO₂-absorbens.

Er kunnen een exothermische reactie, verhoogde degradatie van sevofluraan en productie van degradatieproducten optreden wanneer het CO₂-absorbens uitgedroogd is, zoals na een langere periode van droge gastoevoer over de reservoirs met CO₂-absorbens. Er zijn

degradatieproducten van sevofluraan (methanol, formaldehyde, koolmonoxide en Compounds A, B, C en D) waargenomen in het beademingscircuit van een experimenteel anesthesieapparaat toen er gedurende langere perioden (≥ 2 uur) een uitgedroogd CO₂-absorbens en maximale sevofluraanconcentraties (8%) werden gebruikt. De concentraties formaldehyde die in het beademingscircuit voor anesthesie (met gebruikmaking van een absorbens dat natriumhydroxide bevat) zijn waargenomen, stemden overeen met gehalten waarvan bekend is dat ze lichte irritatie van de luchtwegen veroorzaken. Het klinische belang van de degradatieproducten die met dit uiterst experimentele model zijn waargenomen, is niet bekend.

Indien de behandelend arts vermoedt dat de CO₂-absorbens uitgedroogd is, moet deze worden vervangen voor een volgend gebruik van vluchtige anesthetica (zoals sevofluraan). De kleurindicator verandert niet altijd wanneer het absorbens uitgedroogd is. Daarom mag de afwezigheid van een duidelijke kleurverandering niet worden beschouwd als een garantie voor adequate hydratatie. CO₂-absorbentia dienen regelmatig te worden vervangen, ongeacht wat de kleurindicator aangeeft (zie rubriek 6.6).

Nierfunctie:

Hoewel gegevens uit gecontroleerde studies met lagere flowsnelheden beperkt zijn, wijzen de bevindingen van patiënt- en dierstudies op een potentieel risico op nierschade, waarvan aangenomen wordt dat het te wijten is aan Compound A. Om die reden dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Studies op dieren en mensen tonen aan dat sevofluraan, toegediend bij meer dan 2 MAC uren en bij verse gasflowsnelheden van < 2 l/min geassocieerd kunnen worden met proteïnurie en glycosurie. Zie ook rubriek 5.1.

In sommige studies met ratten werd nefrotoxiciteit waargenomen bij dieren die blootgesteld werden aan concentraties Compound A (pentafluoro-isopropenylfluoromethylether (PIFE)) die hoger waren dan gewoonlijk gebruikelijk is in de dagelijkse klinische praktijk. Alle factoren die leiden tot blootstelling aan Compound A bij mensen moeten in beschouwing genomen worden, in het bijzonder de duur van de blootstelling, de snelheid van de verse gasflow en de concentratie van sevofluraan.

De concentratie van ingeademd sevofluraan en de snelheid van de verse gasflow moeten aangepast worden om de blootstelling aan Compound A te minimaliseren. Blootstelling aan sevofluraan mag niet hoger zijn dan 2 MAC uren bij flowsnelheden van 1 tot < 2 l/min.

Snelheden van de verse gasflow van < 1 l/min. zijn niet aanbevolen.

Het mechanisme van deze renale toxiciteit bij ratten is onbekend en de relevantie ervan voor de mens is niet vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Sevofluraan dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met verminderde nierfunctie (GFR ≤ 60 ml/min); de nierfunctie dient postoperatief te worden gecontroleerd.

Neurochirurgie & neuromusculaire aandoeningen:

Bij patiënten die risico lopen op verhoogde intracraniale druk moet sevofluraan voorzichtig worden toegediend in combinatie met technieken die de intracraniale druk

verlagen (zoals hyperventilatie).

Convulsies (stuipen)

Met betrekking tot het gebruik van sevofluraan zijn er zeldzame gevallen van convulsies gerapporteerd.

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies, die zowel voorkwamen bij kinderen en jongvolwassenen 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 anesthesie beperkt te worden. Een EEG kan helpen de sevofluraandosering te optimaliseren en de ontwikkeling van convulsieve activiteit te voorkomen bij patiënten met een predispositie voor convulsies (zie rubriek 4.4 - Pediatriche patiënten).

Pediatische patiënten:

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies. Veel van deze gevallen zijn gemeld bij kinderen vanaf een leeftijd van 2 maanden en jongvolwassenen. De meerderheid daarvan vertoonde geen predisponerende risicofactoren. Klinische beoordeling is noodzakelijk wanneer sevofluraan gebruikt wordt bij patiënten die mogelijk een risico lopen op convulsies (zie rubriek 4.4 - Convulsies).
Dystonische bewegingen zijn waargenomen bij kinderen (zie rubriek 4.8).

Downsyndroom

Er is een significant hogere prevalentie en mate van bradycardie gerapporteerd bij kinderen met het syndroom van Down tijdens en na sevofluraaninductie.

Ervaring met herhaalde blootstelling aan sevofluraan is zeer beperkt. Er waren echter geen duidelijke verschillen in bijwerkingen tussen de eerste en daaropvolgende inducties.

Sevofluraan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met myasthenia gravis.

Net als andere gehalogeneerde anesthetica kan sevofluraan hoesten veroorzaken tijdens de inductie.

Sevofluraan kan verlenging van de QTc veroorzaken. In de klinische praktijk leidt dit zelden tot Torsade de Pointes. Sevofluraan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een verhoogd risico, zoals ouderen en patiënten met de diagnose congenitale QTc-verlenging.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sevofluraan is veilig en effectief wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een breed scala van middelen die vaak worden gezien in operatiesituaties zoals middelen die op het centraal zenuwstelsel werken, autonome geneesmiddelen, skeletspierstelselrelaxantia, anti-infectiemiddelen, waaronder aminoglycosides,

hormonen en synthetische substituten, bloedderivaten en cardiovasculaire geneesmiddelen, waaronder epinefrine.

Bèta-sympathicomimetische en alfa- en bèta-sympathicomimetische stoffen

Bèta-sympathicomimetische stoffen als isoprenaline en alfa- en bèta-sympathicomimetische stoffen als adrenaline en noradrenaline dienen tijdens sevofluraan-narcose met voorzichtigheid te worden gebruikt wegens een mogelijk risico op kamertachycardie. De dosering van adrenaline en noradrenaline voor lokale hemostase via subcutane of gingivale injecties dient te worden beperkt tot bijvoorbeeld 0,1 mg epinefrine binnen 10 minuten of 0,3 mg binnen één uur bij volwassenen. Parenterale toediening van adrenaline en noradrenaline wordt niet aanbevolen.

Succinylcholine

Gelijktijdig gebruik van succinylcholine met geïnhaleerde anesthetische middelen wordt in verband gebracht met zeldzame verhogingen van de serum-kaliumspiegel die bij pediatrische patiënten tijdens de postoperatieve periode tot hartritmestoornissen en overlijden hebben geleid.

Amfetaminederivaten

Het gebruik van amfetaminen en derivaten, alsook van efedrine en derivaten kan leiden tot preoperatieve hypertensieve crisis. Het is beter om behandelingen enkele dagen voor de operatie te onderbreken.

Non-selectieve MAO-remmers

Een risico van intraoperatieve collaps kan niet worden uitgesloten aangezien dit is waargenomen bij andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica. Het wordt in het algemeen aanbevolen om de behandeling 2 weken voor de operatie te stoppen.

Calciumantagonisten

Sevofluraan kan tot duidelijke hypotensie leiden bij patiënten die met calciumantagonisten zijn behandeld, in het bijzonder met dihydropyridinederivaten.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten en inhalatie-anesthetica wegens het risico op bijkomend negatief inotropisch effect.

Epinefrine/Adrenaline

Sevofluraan en isofluraan veroorzaken een gelijkaardige sensitisatie van het myocard op het aritmogene effect van exogeen toegediende adrenaline; de drempeldosis van adrenaline waarbij meerdere ventriculaire aritmieën worden geproduceerd is vastgesteld op 5 microgram per kg.

Indirect werkende sympathicomimetica

Er bestaat een risico van een acute hypertensieve periode met het gelijktijdig gebruik van sevofluraan en indirect werkende sympathicomimetische producten (amfetamines, efedrine).

Bètablokkers

Sevofluraan kan de negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten van bètablokkers versterken (door het blokkeren van cardiovasculaire compensatiemechanismen). Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het onderbreken van medicatie met bètablokkers en in ieder geval moet een abrupte onderbreking van de medicatie vermeden worden. De anesthesist moet ingelicht worden over de behandeling met bètablokkers.

Verapamil

Er is een stoornis in de atrioventriculaire geleiding waargenomen wanneer verapamil en sevofluraan tegelijk werden toegediend.

Inductoren van CYP2E1

Geneesmiddelen en bestanddelen die de activiteit van cytochroom P450 iso-enzym CYP2E1 verhogen, zoals isoniazide en alcohol, kunnen het metabolisme van sevofluraan verhogen en tot significante stijgingen van de plasma-fluorideconcentraties leiden. Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische effecten van isoniazide versterken. Vanwege de mogelijke inductie van het metabolisme dient de behandeling met isoniazide 1 week voor de operatie te worden stopgezet en pas 15 dagen na de operatie te worden hervat.

Sint-janskruid

Ernstige hypotensie en vertraagd ontwaken uit de narcose door inhalatie-anesthetica zijn gemeld bij patiënten die langdurig met sint-janskruid waren behandeld.

Barbituraten

Sevofluraan toediening is compatibel met barbituraten, propofol en andere vaak gebruikte intraveneuze anesthetica. Zoals met andere geneesmiddelen, kunnen lagere concentraties sevofluraan nodig zijn na gebruik van een intraveneus anestheticum zoals propofol.

Benzodiazepines en opiaten

Van benzodiazepines en opiaten wordt verwacht dat ze de MAC van sevofluraan verlagen. Opioiden (bijv. alfentanil en sufentanil) kunnen, wanneer ze gecombineerd worden met sevofluraan, leiden tot een synergetische afname van de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie.

Opioiden (bijv. alfentanil en sufentanil) kunnen, wanneer ze gecombineerd worden met sevofluraan, leiden tot een synergetische afname van de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie.

Stikstofoxide

Zoals bij andere gehalogeneerde vluchtige anesthetica daalt de MAC van sevofluraan na toediening met stikstofoxide. De MAC equivalent daalt ongeveer 50% bij volwassenen en ongeveer 25% bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 - Onderhoud).

Neuromusculair blokkerende stoffen

Zoals bij andere inhalatie-anesthetica, beïnvloedt sevofluraan zowel de intensiteit als de duur van de neuromusculaire blokkade geïnduceerd door niet-depolariserende spierrelaxantia. Bij gebruik ter supplementatie van alfentanil-N₂O anesthesie, versterkt sevofluraan de neuromusculaire blokkade die is geïnduceerd door pancuronium, vecuronium of atracurium. De dosisaanpassingen voor deze spierrelaxantia bij toediening met sevofluraan zijn gelijk aan die is vereist met isofluraan. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van depolariserende neuromusculaire blokkade is niet onderzocht.

Dosisverlaging van neuromusculair blokkerende stoffen tijdens inductie van de anesthesie kan leiden tot een vertraagde aanvang van de juiste omstandigheden voor endotracheale intubatie of inadequate spierrelaxatie omdat er een paar minuten na de aanvang van de sevofluraantoediening een versterking van de neuromusculair blokkerende stoffen is waargenomen. De werking van niet-depolariserende spierverslappers kan worden tegengewerkt met neostigmine.

Van de niet-depolariserende middelen zijn interacties met vecuronium, pancuronium en atracurium onderzocht. Bij gebrek aan specifieke richtlijnen: (1) voor endotracheale intubatie, de dosis niet-depolariserende spierrelaxantia niet verlagen; en (2) tijdens onderhoud van de anesthesie, is de dosis niet-depolariserende spierrelaxantia waarschijnlijk lager dan die tijdens N₂O/opiaat-anesthesie. Toediening van supplementele doses spierrelaxantia dient op geleide van de respons op zenuwstimulatie te geschieden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Om die reden mag sevofluraan alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend als dat strikt noodzakelijk is.

Weeën en bevalling

In een klinisch onderzoek werd de veiligheid van sevofluraan voor moeder en kind aangetoond als het middel werd gebruikt voor de anesthesie tijdens de keizersnede. De veiligheid van sevofluraan tijdens de weeën en vaginale bevalling is niet aangetoond. Bij obstetrische anesthesie moet voorzichtig te werk worden gegaan vanwege het ontspannende effect dat sevofluraan heeft op de baarmoeder en de verhoogde kans op baarmoederbloeding.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevofluraan of de metabolieten hiervan uitgescheiden worden in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies bij ratten en konijnen bij doses tot en met 1 MAC toonden geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid als gevolg van sevofluraan.

Sevofluraan mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit strikt noodzakelijk is.

Er bestaat een verhoogde kans op uterusbloeding vanwege het ontspannende effect van Sevofluraan op de uterus.

Gebruik tijdens de weeën en de bevalling is beperkt tot een kleine studie bij keizersnedes. Dierstudies tonen aan dat sevofluraan niet teratogeen is.

Reproductiestudies bij ratten en konijnen (bij doses tot en met 1 MAC) toonden geen negatieve effecten aan op de mannelijke en vrouwelijke reproductiviteit. Er werd geen tekenen van foetale toxiciteit gezien in dierstudies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden dat de mentale alertheid die nodig is voor het uitvoeren van bepaalde activiteiten zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, tot enige tijd na de algehele anesthesie verminderd kan zijn (zie rubriek 4.4).

Patiënten mogen geen voertuig besturen gedurende een bepaalde periode na de anesthesie met sevofluraan.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Evenals andere inhalatie-anesthetica, kan sevofluraan leiden tot dosisafhankelijke cardiale- en ademhalingsdepressie. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig in ernst en van voorbijgaande aard. Misselijkheid en braken worden vaak gerapporteerd in de postoperatieve periode en hebben een vergelijkbare incidentie als bij andere inhalatie-anesthetica. Deze effecten zijn een veelvoorkomende complicatie van de operatie en algemene verdoving, welke mogelijk veroorzaakt worden door het inhalatie-anestheticum, andere intra-operatief of postoperatief toegediende middelen en de reactie van de patiënt op de chirurgische ingreep. De meest gemelde bijwerkingen zijn de volgende:

Bij volwassen patiënten: hypotensie, misselijkheid en braken;

Bij oudere patiënten: bradycardie, hypotensie en misselijkheid; en

Bij kinderen: agitatie, hoest, braken en misselijkheid.

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

Gegevens van bijwerkingen zijn afkomstig van gecontroleerde klinische studies uitgevoerd in de Verenigde Staten en Europa bij meer dan 3.200 patiënten. Het type, de ernst en de frequentie van de bijwerkingen bij patiënten die sevofluraan toegediend kregen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met andere inhalatie-anesthetica.

De meest voorkomende bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik sevofluraan waren misselijkheid (24%) en braken (17%). Agitatie kwam vaak voor bij kinderen (23%).

Alie bijwerkingen die mogelijk verband houden met sevofluraan uit klinische studies zijn weergegeven in onderstaande tabel volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse, voorkeursterm en frequentie. De volgende frequentiecategorieën worden gebruikt:

Zeer vaak (<1/ 10)

Vaak (<1/100, <1/10)

Soms (<1/1.000, <1/100)

Zelden (<1/10.000, <1/1.000)

Zeer zelden (<1/10.000), inclusief geïsoleerde gevallen

De postmarketingbijwerkingen werden spontaan gemeld na postoperatief gebruik van sevofluraan. Deze vrijwillig gemelde bijwerkingen kwamen voor bij een populatie die aan een onbekende hoeveelheid sevofluraan was blootgesteld. Het is daarom niet mogelijk om de exacte incidentie van de bijwerkingen vast te stellen en de frequentie is “niet bekend”. Het type, de ernst en de frequentie van bijwerkingen bij patiënten die sevofluraan gebruiken, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij patiënten die vergelijkbare geneesmiddelen gebruiken.

Gegevens m.b.t. bijwerkingen, afkomstig uit klinische trials en postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie ¹ Anafylactoïde reactie Hypersensitiviteit ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukopenie Leukocytose
Psychische stoornissen	Zeer vaak Soms	Agitatie, Verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Niet bekend	Slaperigheid Duizeligheid Hoofdpijn Convulsie ^{2,3} Dystonie Verhoogde intracranieële druk

Hartaandoeningen	Zeer vaak	Bradycardie,
	Vaak	Tachycardie,
	Soms	Totaal atrioventriculair blok Cardiale aritmieën (waaronder ventriculaire aritmieën) Atriale fibrillatie Ventriculaire extrasystolen Extrasystolen (ventriculair, supraventriculair, bigeminy-linked)
	Niet bekend	Hartstilstand ⁴ Ventrikelfibrilleren Torsade de pointes Ventriculaire tachycardie, Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Vaak	Hypotensie Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Ademhalingsstoornissen Ademhalingsdepressie Laryngospasme Luchtwegobstructie
	Soms	Longoedeem Hypoxie Astma
	Niet bekend	Bronchospasme Dyspneu ¹ Piepende ademhaling ¹ Apneu
	Zeer vaak Vaak Niet bekend	Braken Misselijkheid Overmatige speekselvorming Pancreatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperkaliëmie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie Glycosurie
	Niet bekend	Tubulointerstitiële nefritis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis ^{1,2} Leverfalen ^{1,2} Levernecrose ^{1,2} Geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Contactdermatitis ¹ Pruritis Huiduitslag ¹ Gezwollen gelaat ¹ Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierrigiditeit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koude rillingen Pyrexie
	Niet bekend	Ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ Maligne hyperthermie ^{1,2} Zwelling
Onderzoeken	Vaak	Abnormale bloedglucose Abnormale leverfunctietest ⁵ Abnormale witte bloedcellen telling Bloedfluoride verhoogd ¹ Aspartaataminotransferase verhoogd
	Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde melkzuurdehydrogenase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Hypothermie

¹ Zie rubriek 4.8 - Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

² Zie rubriek 4.4.

³ Zie rubriek 4.8 - Pediatrische patiënten.

⁴ Er zijn zeer zeldzame postmarketingmeldingen gedaan van hartstilstand bij het gebruik van sevofluraan.

⁵ Er zijn af en toe meldingen gemaakt van voorbijgaande veranderingen in leverfunctietests met sevofluraan en vergelijkbare middelen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vorbijgaande verhogingen van de concentratie anorganisch fluoride in het serum kunnen voorkomen tijdens en na de anesthesie met sevofluraan. De concentratie anorganisch fluoride is doorgaans het hoogst binnen twee uur na het einde van de anesthesie met sevofluraan en keert binnen 48 uur na het einde van de anesthesie terug naar de normale waarden van voor de operatie. In klinisch onderzoek gingen deze verhoogde fluorideconcentraties niet gepaard met een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van postoperatieve hepatitis. Postmarketing is daarbij zelden melding gemaakt van leverfalen en levernecrose geassocieerd met het gebruik van snelwerkende

vluchtige anesthetica, waaronder sevofluraan. De echte incidentie en relatie van sevofluraan met deze gebeurtenissen kan echter niet met zekerheid worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van overgevoeligheid (waaronder contactdermatitis, huiduitslag, dyspneu, piepende ademhaling, ongemakkelijk gevoel op de borst, gezwollen gelaat, ooglidooedeem, erytheem, urticaria, pruritus, bronchospasme, anafylactische reacties of anafylactoïde reacties), voornamelijk gerelateerd aan langdurige beroepsblootstelling aan inhalatie-anesthetica, waaronder sevofluraan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies. Veel van de meldingen betroffen kinderen en jongvolwassenen, beginnend bij een leeftijd van 2 maanden; de meeste van hen hadden geen predisponerende risicofactoren. In een aantal gevallen was er geen sprake van bijkomende medicatie, en ten minste één geval is bevestigd door elektro-encefalografie (EEG).

Hoewel het in vele gevallen ging om enkelvoudige convulsies die spontaan of na behandeling verdwenen, zijn er ook gevallen van meerdere convulsies gemeld. Convulsies zijn opgetreden tijdens of kort na inductie met sevofluraan, tijdens het ontwaken en tijdens het postoperatieve herstel tot een dag na anesthesie. Gebruik van sevofluraan bij patiënten met een mogelijk risico op convulsies dient klinisch beoordeeld te worden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn onder andere ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie.

In geval van overdosering moeten de volgende maatregelen worden genomen: stop de toediening van sevofluraan, houd de luchtweg open en begin geassisteerde of gecontroleerde beademing met zuivere zuurstof. Handhaaf een adequate cardiovasculaire functie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anesthetica, algemeen; gehalogeneerde koolwaterstoffen, ATC-code: N01AB08

Veranderingen in de geïnhaleerde concentratie leiden tot snelle veranderingen in de klinische effecten van sevofluraan. Het inhalatie-anestheticum sevofluraan is een gehalogeneerd methylisopropylether met een snelle inductie- en herstelfase. De MAC

(minimale alveolaire concentratie) is afhankelijk van de leeftijd (zie rubriek 4.2).

Sevofluraan leidt tot bewusteloosheid, reversibele uitschakeling van pijn en motorische activiteit, afname van autonome reflexen, ademhalingsdepressie en cardiovasculaire depressie. Deze effecten zijn dosisafhankelijk.

Sevofluraan heeft een lage bloed-gasverdelingscoëfficiënt (0,65), wat zorgt voor een snel herstel na anesthesie.

Cardiovasculaire effecten

Evenals alle andere inhalatie-anesthetica onderdrukt sevofluraan de cardiovasculaire functie op een dosisgerelateerde manier. In een studie met vrijwilligers leidden toenames in sevofluraanconcentraties tot een vermindering van de gemiddelde arteriële druk, maar er was geen verandering in de hartslag. Sevofluraan had in deze studie geen invloed op de plasma- noradrenalineconcentraties.

Sevofluraan geeft een sensitisatie van het myocard op het aritmogeen effect van exogeen toegediende epinefrine. Deze sensitisatie is vergelijkbaar met die veroorzaakt door isofluraan.

Effecten op het zenuwstelsel

Bij patiënten met een normale intracraniale druk (ICP) had sevofluraan een minimaal effect op de ICP en bleef de CO₂-responsiviteit behouden. De veiligheid van sevofluraan is niet onderzocht bij patiënten met een verhoogde ICP. Bij patiënten die risico lopen op verhogingen van ICP moet sevofluraan voorzichtig worden toegediend in combinatie met ICP-verlagende manoeuvres.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De lage oplosbaarheid van sevofluraan in het bloed moet leiden tot alveolaire concentraties die snel toenemen bij inductie en snel afnemen na beëindiging van de anesthesie. De FA/FI (wash-in) waarde na 30 minuten voor sevofluraan is 0,85. De FA/FAO (wash-out) waarde na 5 minuten is 0,15.

Bij de mens wordt minder dan 5% van het geabsorbeerde sevofluraan gemetaboliseerd in de lever, tot hexafluorisopropanol (HFIP), waarbij anorganische fluoride en koolstofdioxide (of een koolstoffragment) vrijkomen. De snelle en uitgebreide pulmonaire eliminatie van sevofluraan minimaliseert de hoeveelheid anestheticum die gemetaboliseerd kan worden. Sevofluraan wordt via het cytochroom P450 (CYP) 2E1 gemetaboliseerd tot hexafluorisopropanol (HFIP) waarbij anorganische fluoride en kooldioxide (of een koolstoffragment) worden vrijgemaakt. HFIP wordt dan snel geconjugeerd met glucuronzuur en uitgescheiden via de urine.

Het metabolisme van sevofluraan kan worden verhoogd met bekende CYP2E1- inductoren (bijvoorbeeld isoniazide en alcohol), maar is niet induceerbaar door barbituraten.

Voorbijgaande verhogingen van de concentratie anorganisch fluoride in het serum kunnen voorkomen tijdens en na de anesthesie met sevofluraan. De concentratie anorganisch

fluoride is doorgaans het hoogst binnen twee uur na het einde van de anesthesie met sevofluraan en keert binnen 48 uur na het einde van de anesthesie terug naar de normale waarden van voor de operatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit preklinisch onderzoek naar de toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde doses sevofluraan hebben geen specifieke orgaantoxiciteit aangetoond.

Voortplantingsstudies: studies naar de vruchtbaarheid uitgevoerd bij ratten hebben een afname aangetoond in het aantal implantaties en zwangerschappen na herhaalde blootstelling aan anesthesische doses. Bij ratten en konijnen uitgevoerde onderzoeken op het gebied van ontwikkelingstoxiciteit hebben geen teratogeen effect aangetoond. Bij concentraties onder het anesthesieniveau tijdens de perinatale fase is er een verlenging van de draagtijd vastgesteld bij ratten.

Uitgebreide in-vitro- en in-vivomutageniteitsstudies met sevofluraan hebben negatieve resultaten opgeleverd. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Effecten op de circulatoire functie en het zuurstofverbruik: de resultaten van studies uitgevoerd bij honden tonen aan dat sevofluraan geen coronary steal-syndroom veroorzaakt en bestaande myocardischemie niet verergert.

Dierstudies hebben aangetoond dat de lever- en niercirculatie goed gehandhaafd blijven met sevofluraan.

Sevofluraan verlaagt het cerebrale metabolisme voor zuurstof (CMRO₂) op een wijze die vergelijkbaar is met isofluraan. Er wordt een CMRO₂-reductie van ongeveer 50% waargenomen bij concentraties die 2,0 MAC benaderen. Dierproeven hebben aangetoond dat sevofluraan geen significant effect heeft op de cerebrale doorbloeding.

Bij dieren onderdrukt sevofluraan de elektro-encefalografische (EEG) activiteit sterk, in een mate die vergelijkbaar is met even krachtige doses isofluraan. Er is geen bewijs dat sevofluraan wordt geassocieerd met epileptiforme activiteit tijdens normocapnie of hypocapnie. In tegenstelling tot enfluraan zijn pogingen om tijdens hypocapnie epileptiforme EEG-activiteit op te wekken met ritmische gehoorstimuli negatief uitgevallen.

Compound A: Compound A is een afbraakproduct van sevofluraan dat aangemaakt wordt na reactie met CO₂-absorbentia. De concentratie ervan neemt doorgaans toe bij een temperatuurstijging van het absorbens, een toename van de sevofluraanconcentratie en een afname van de verse gastoevoer.

Bij ratten uitgevoerde studies hebben een reversibele nefrotoxiciteit aangetoond die afhankelijk is van de dosis en de duur van blootstelling (eencellige necrose van de proximale tubulaire cellen). Bij ratten zijn tekenen van nefrotoxiciteit gevonden bij 25 tot 50 ppm na een blootstelling van 6 en 12 uur. Het belang ervan voor mensen is niet bekend.

Uit gepubliceerde dieronderzoeken (onder andere met primaten) met doses die lichte tot matige anesthesie induceren, is gebleken dat het gebruik van anesthetische middelen gedurende de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies in de zich ontwikkelende hersenen, wat in verband kan worden gebracht met aanhoudende cognitieve deficiënties. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

In klinische studies bedroeg de hoogste Compound A-concentratie (met behulp van natronkalk als CO₂-absorbens in het circuit) 15 ppm bij kinderen en 32 ppm bij volwassenen. In systemen waar bariumhydroxidekalk gebruikt is als CO₂-absorbens, zijn concentraties tot 61 ppm aangetroffen. Hoewel ervaring met lowflowanesthesie beperkt is, is er tot op heden nog geen bewijs dat een verminderde nierfunctie veroorzaakt wordt door Compound A.

Compound B: Blootstelling door inademing aan Compound B in concentraties tot 2400 ppm (0,24%) gedurende drie uur resulteerde in geen nadelige effecten op nierparameters of weefselhistologie bij Wistar-ratten.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd. Er werd geen mutageen effect gevonden in de Ames-test en er werden geen chromosomale afwijkingen geïnduceerd in gekweekte zoogdiercellen. Reproductieonderzoeken bij ratten en konijnen met doses tot 1 MAC hebben geen bewijs geleverd van verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus als gevolg van sevofluraan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Sevofluraan is stabiel indien het wordt bewaard bij normale lichtomstandigheden. Er treedt geen waarneembare afbraak op in aanwezigheid van sterke zuren of hitte, sevofluraan tast roestvrij staal, messing, aluminium, vernikkeld messing, verchroomd messing of een legering van koper en beryllium niet aan.

Chemische afbraak kan optreden bij blootstelling van inhalatie-anesthetica aan het CO₂-absorbens binnen de anesthesie-machine. Bij gebruik volgens de aanwijzingen met verse absorbentia is afbraak van sevofluraan minimaal en zijn afbraakproducten niet meetbaar of niet-toxisch. De afbraak van sevofluraan en de daaropvolgende vorming van afbraakproducten worden versterkt door de toenemende temperatuur van het absorbens, uitgedroogd CO₂-absorbens (voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten zoals Baralyme®), verhoogde concentraties 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 pentafluoroisopropanylfluormethyl ether (PIFE beter bekend als Compound A). De tweede belangrijke afbraakroute van sevofluraan treedt alleen op in de aanwezigheid van uitgedroogde CO₂-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 formiaat wanneer het wordt blootgesteld aan een extreem uitgedroogd absorbens. Bij hoge temperaturen kan formiaat bijdragen aan de vorming van koolstofmonoxide. Methanol kan reageren met Compound A en zo het methoxy-additieproduct Compound B vormen. Compound B kan verdere HF-eliminatie ondergaan en zo Compound C, D en E vormen. Met extreem uitgedroogde absorbentia, voornamelijk degenen die kaliumhydroxide bevatten (bijvoorbeeld Baralyme®) kan de vorming van formaldehyde, methanol, koolmonoxide, Compound A en misschien enkele van de afbraakproducten, Compounds B, C en D optreden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar voor de amberkleurige glazen flacons met schroefdop.

3 jaar voor de amberkleurige glazen flacons met een geïntegreerde adaptersluiting.†

Eenmaal geopend, moet de inhoud van de fles binnen 8 weken gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Niet koelen. Houd de dop stevig gesloten vanwege de vluchtige aard van het anestheticum. Bewaar de fles in een rechtopstaande positie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III, 250 ml amberkleurige glazen flacons (met of zonder externe PVC-coating) met schroefdop bestaande uit twee componenten, met name aan de buitenzijde bekleed met een zwarte laag fenol en aan de binnenzijde een transparante kegel van een lage dichtheid polyethyleen. De verpakking is voorzien van een PELO geelkleurige kraag.
OF

Type III, 250 ml amberkleurige glazen flacons (met of zonder externe PVC-coating) met geïntegreerde adaptersluiting bestaande uit meerdere componenten (HOPE, EPDM rubber, roestvrij staal) bevestigd aan de flacon met een aansluitring in aluminium.

Verpakkingsgrootten van 1 en 6 flessen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sevofluraan dient te worden toegediend via een speciaal voor sevofluraan gekalibreerde verdamper aan de hand van een vulsysteem met sleutel dat ontworpen is voor de speciale sevofluraanverdamer of een ander vulsysteem dat geschikt is voor gebruik met de speciale sevofluraanverdamer.

Kooldioxide-absorbentia mogen niet uitdrogen wanneer inhalatie-anesthetica worden toegediend. Van sommige gehalogeneerde anesthetica is bekend dat ze interageren met droge kooldioxide absorbentia om koolmonoxide te vormen. CO₂-absorbentia mogen niet uitdrogen om het risico op de vorming van koolmonoxide in herbeademingscircuits en de mogelijkheid van verhoogde carboxyhemoglobinespiegel te minimaliseren. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van overmatige warmteproductie, rook en brand in de anesthesie-machine wanneer sevofluraan gebruikt werd in combinatie met een uitgedroogd

CO₂-absorbens. Indien uitdroging van het CO₂-absorbens vermoed wordt, dan moet deze worden vervangen. Gebleken is dat sevofluraan afbraak ondergaat in aanwezigheid van sterke Lewis-zuren die onder zware omstandigheden kunnen ontstaan op metalen of glazen oppervlakken, en het gebruik van verdamers die zulke sterke Lewis-zuren bevatten, of die deze onder normale gebruiksomstandigheden kunnen vormen, moet worden vermeden. Er mogen alleen flessen zonder een scherpe geur worden gebruikt.

Indien een deel van de inhoud van de fles aan het eind van de procedure overblijft, kan de inhoud worden gebruikt gedurende maximaal 8 weken

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (begane grond),
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106958

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 21 juni 2023