

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevofluraan Cadiusun 100%, 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

Vloeistof voor inhalatiedamp

Heldere, kleurloze, vluchtige vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inductie en onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen en pediatrische patiënten van alle leeftijden, met inbegrip van voldragen pasgeborenen (zie rubriek 4.2 voor leeftijdsinformatie).

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.

Sevofluraan moet worden toegediend via een speciaal voor gebruik met sevofluraan gekalibreerde verdamper zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden geregeld. De MAC-waarden (minimale alveolaire concentratie) voor sevofluraan nemen af naarmate de patiënt ouder is en wanneer lachgas toegevoegd wordt. De dosering dient per patiënt te worden aangepast en te worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt, op basis van leeftijd en klinische toestand. In de onderstaande tabel staan de gemiddelde MAC-waarden voor de verschillende leeftijdsgroepen vermeld.

MAC-waarden voor volwassenen en pediatrische patiënten volgens leeftijd		
Leeftijd van patiënt (jaar)	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%

* Pasgeboren zijn voldragen. De MAC is niet bepaald bij te vroeg geboren zuigelingen.

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

Inductie van anesthesie:

Er kan een kortwerkend barbituraat of een ander intraveneus inductiemiddel worden toegediend, gevolgd door inhalatie van sevofluraan.

Inductie met alleen sevofluraan is mogelijk door inademing van 0,5 - 1,0% sevofluraan in zuurstof (O₂) met of zonder lachgas (N₂O), waarbij de sevofluraanconcentratie in stapjes van 0,5 - 1,0% wordt opgevoerd tot maximaal 8% bij volwassenen en kinderen totdat de gewenste anesthesiediepte is bereikt.

Geïnhaleerde concentraties tot 5% sevofluraan geven bij volwassenen doorgaans binnen 2 minuten chirurgische anesthesie. Bij kinderen wordt chirurgische anesthesie doorgaans binnen 2 minuten bereikt met geïnhaleerde concentraties tot 7% sevofluraan.

Onderhoud van de anesthesie:

Chirurgische anesthesieniveaus 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 over het algemeen kort na sevofluraananesthesie. Daarom hebben patiënten mogelijk vroege post-operatieve pijnverlichting nodig. Zoals ook voor andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica geldt, dient bij herhaald gebruik van sevofluraan binnen een korte tijdsduur altijd voorzichtigheid te worden betracht.

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 (zie bovenstaande tabel "Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan").

Pediatrische patiënten:

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

Nierinsufficiëntie:

Omdat maar een klein aantal patiënten met nierinsufficiëntie (baseline serumcreatinine hoger dan 133 µmol/liter) is onderzocht, is de veiligheid van het toedienen van sevofluraan bij deze groep niet volledig vastgesteld. Daarom dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij sommige onderzoeken bij ratten werd nefrotoxiciteit waargenomen bij dieren die blootgesteld werden aan concentraties van Compound A (pentafluoro-isopropenylfluoromethyl-ether (PIFE) die hoger waren dan de concentraties die gewoonlijk worden gezien in de dagelijkse klinische praktijk. Het mechanisme van deze renale toxiciteit bij

ratten is onbekend en de relevantie ervan voor de mens is niet vastgesteld (zie voor meer details rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Post-operatieve monitoring van de nierfunctie wordt aangeraden bij nierpatiënten.

Wijze van toediening:

Gebruik voor inhalatie. Sevofluraan moet worden toegediend via een gezichtsmasker of 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, verrijking met zuurstof en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn. Sevofluraan moet worden toegediend via een speciaal voor gebruik met sevofluraan gekalibreerde verdampers zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden geregeld. Als het kooldioxide-absorbens mogelijk uitgedroogd is, moet het vervangen worden alvorens sevofluraan te gebruiken (zie rubriek 4.4.).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

Sevofluraan is ook gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze genetisch gevoelig zijn voor maligne hyperthermie.

Sevofluraan mag niet worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor sevofluraan of andere gehalogeneerde anesthetica.

Sevofluraan mag niet worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van onverklaarde matige tot ernstige leverfunctiestoornissen met geelzucht, koorts en/of eosinofilie in verband met het gebruik van gehalogeneerde anesthetica.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie en ademhalingsdepressie nemen toe naarmate de anesthesie dieper wordt.

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, verrijking met zuurstof en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn. Alle met sevofluraan geanestheseerde patiënten moeten constant worden gecontroleerd, met inbegrip van elektrocardiogram (ECG), bloeddruk, zuurstofverzadiging en kooldioxide aan het eind van de uitademing (*end-tidal CO₂*).

Tijdens het onderhouden van anesthesie leidt een verhoging van de sevofluraanconcentratie tot een dosisafhankelijke daling van de bloeddruk. Een overmatige bloeddrukdaling kan gerelateerd zijn aan de diepte van de anesthesie en kan in zulke gevallen worden gecorrigeerd door de ingeademde sevofluraanconcentratie te verlagen.

Delier bij het ontwaken, komt ongeveer 2-3 keer vaker voor bij jonge kinderen onder de zes jaar dan bij volwassenen. Agitatie bij het ontwaken uit de 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.

Zoals voor alle anesthetica geldt, is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het bepalen van de dosis voor hypovolemische, hypotensieve of verzwakte patiënten.

Zoals voor alle anesthetica geldt, is het behoud van hemodynamische stabiliteit van belang om myocardischemie te voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekte.

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).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van sevofluraan tijdens obstetrische anesthesie omdat het ontspannende effect op de baarmoeder het risico van uteriene bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.6).

Maligne hyperthermie

bij gevoelige patiënten kunnen krachtige inhalatie-anesthetica leiden tot hypermetabolisme van de skeletspieren, wat op zijn beurt een verhoogde zuurstofbehoefte en het klinische syndroom dat bekend staat als maligne hyperthermie veroorzaakt. Het klinisch syndroom wordt gekenmerkt door hypercapnie en kan gepaard gaan met spierrigiditeit, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of instabiele bloeddruk. De behandeling omvat het staken van het oorzakelijke agens (bijvoorbeeld sevofluraan), intraveneuze toediening van dantroleennatrium en de toepassing van ondersteunende therapie. In een latere fase kan nierfalen optreden; de urinestroom moet in de gaten worden gehouden en zo mogelijk in stand worden gehouden.

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

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zelden voorkomende gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrische patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en overlijden. De aandoening is zowel beschreven bij patiënten met een latente als bij patiënten met een manifeste neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne. Het gebruik van suxamethonium is in verband gebracht met de meeste van deze gevallen, maar niet met alle gevallen. Deze patiënten vertoonden aanwijzingen voor spierschade met verhoogde serumcreatinekinasconcentratie en myoglobininurie. Deze patiënten hadden GEEN klassieke symptomen van maligne hyperthermie zoals spierrigiditeit, een snelle verhoging van de lichaamstemperatuur of verhoogde zuurstofopname en kooldioxideproductie. Bij optreden van hyperkaliëmie en/of ritmestoornissen wordt aanbevolen deze snel en intensief te behandelen. Daaropvolgend onderzoek van de patiënt op aanwezigheid van latente neuromusculaire aandoening is geïndiceerd.

Geïsoleerde gevallen van ventriculaire aritmie zijn gemeld bij pediatrische patiënten met de ziekte van Pompe.

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 risicoklinisch 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 4.3 en 4.8). Patiënten die binnen een relatief korte tijdspanne herhaaldelijk worden blootgesteld aan gehalogeneerde koolwaterstoffen, waaronder sevofluraan, hebben mogelijk een verhoogd risico van leverschade.

Omdat maar een klein aantal patiënten met nierinsufficiëntie (baseline serumcreatinine hoger dan 133 µmol/liter) is onderzocht, is de veiligheid van het toedienen van sevofluraan bij deze groep niet volledig vastgesteld. Daarom dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij sommige onderzoeken bij ratten werd nefrotoxiciteit waargenomen bij dieren die blootgesteld werden aan concentraties van Compound A (pentafluoroisopropenylfluoromethyl-ether (PIFE) die hoger waren dan de concentraties die gewoonlijk worden gezien in de dagelijkse klinische praktijk. Het mechanisme van deze renale toxiciteit bij ratten is onbekend en de relevantie ervan voor de mens is niet vastgesteld. (zie voor meer details rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Post-operatieve monitoring van de nierfunctie wordt aangeraden bij nierpatiënten.

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met het optreden van epileptische aanvallen bij kinderen en jongvolwassenen, alsook bij oudere volwassenen met en zonder predisponerende risicofactoren.

Klinische beoordeling is noodzakelijk voordat sevofluraan wordt gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico van epileptische aanvallen. Bij kinderen moet de anesthesiediepte beperkt worden. Een EEG helpt mogelijk bij het optimaliseren van de dosis sevofluraan en helpt zodoende mogelijk het optreden van epileptische activiteit voorkomen bij patiënten die aanleg hebben voor epileptische aanvallen (zie rubriek 4.8).

Dystone bewegingen zijn waargenomen bij kinderen (zie rubriek 4.8).

Het herstel na algehele anesthesie dient zorgvuldig te worden beoordeeld voordat patiënten de verkoeverkamer verlaten. Patiënten ontwaken doorgaans snel na anesthesie met sevofluraan, zodat mogelijk vroege postoperatieve pijnverlichting nodig is. Het snel ontwaken bij kinderen kan gepaard gaan met agitatie en gebrek aan medewerking (in ongeveer 25% van de gevallen).

Er is zeer beperkte ervaring opgedaan met herhaalde blootstelling aan sevofluraan. Er waren echter geen duidelijke verschillen in bijwerkingen tussen de eerste en de daaropvolgende blootstellingen.

Sevofluraan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis. Zoals ook bij andere gehalogeneerde anesthetica het geval is, veroorzaakt sevofluraan mogelijk hoesten tijdens de inductie. Sevofluraan kan het QTc-interval verlengen. In de klinische praktijk leidt dit zelden tot torsade de pointes. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van sevofluraan aan risicopatiënten zoals ouderen en patiënten met een erfelijke QTc-intervalverlenging.

Mogelijke interacties met CO₂-absorbentia:

Een exotherme reactie met afbraak van vluchtige anesthetica kan voorkomen wanneer het kooldioxide-absorbens in de verdamper uitgedroogd raakt na een langdurige periode van gebruik als gevolg van stroming van droog gas door het circuit. Zelden voorkomende gevallen van extreme hitte, rookontwikkeling en/of spontane brand in de anesthesieverdamper zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van sevofluraan in combinatie met uitgedroogd CO₂-absorbens, met name CO₂-absorbentia die kaliumhydroxide bevatten (bijvoorbeeld Baralyme). Een ongewoon vertraagde toename of onverwachte afname van de geïnhalede

sevofluraanconcentratie in vergelijking met de instelling van de verdamper houdt mogelijk verband met oververhitting van de reservoirs met CO₂-absorbens.

Afbraakproducten van sevofluraan werden waargenomen in het ademhalingscircuit van een experimentele anesthesiemachine die gedurende lange tijd (2 uur) uitgedroogde CO₂-absorbentia en maximumsevofluraanconcentraties (8%) gebruikte. De in het anesthesie-ademhalingscircuit (met natriumhydroxide bevattende absorbentia) waargenomen concentratie formaldehyde kwam overeen met concentraties waarvan bekend is dat die lichte ademhalingsirritatie kunnen veroorzaken. De klinische relevantie van de afbraakproducten die werden waargenomen in dit extreme experimentele model is niet bekend.

Er moet rekening mee worden gehouden dat de kleurindicator niet altijd verandert nadat uitdroging heeft plaatsgevonden. De CO₂-absorbentia dienen routinematig te worden vervangen onafhankelijk van de staat van de kleurindicator. Als een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg vermoedt dat het CO₂-absorbens uitgedroogd is, dan dient het te worden vervangen vóór daaropvolgend gebruik van vluchtige anesthetica (zoals sevofluraan).

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

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

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 moet 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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia wordt versterkt door sevofluraan. Daarom moet de dosering van deze middelen worden aangepast bij gelijktijdige toediening met sevofluraan.

Sevofluraan maakt net als isofluraan het myocard gevoelig voor het aritmogene effect van exogeen toegediende adrenaline.

De MAC-waarden voor sevofluraan nemen af bij toevoeging van distikstofoxide, zoals aangegeven in de tabel 'MAC-waarden voor volwassenen en pediatrische patiënten volgens leeftijd' (zie 'Dosering en wijze van toediening').

Naar verwachting verlagen benzodiazepines en opiaten de MAC van sevofluraan. Opioiden (bijv. alfentanil en sufentanil) kunnen, wanneer ze gecombineerd worden met sevofluraan, leiden tot een synergistische afname van de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie.

Zoals ook voor andere middelen geldt, kunnen lagere concentraties sevofluraan nodig zijn na gebruik van een intraveneus anestheticum, bijvoorbeeld propofol.

Demetabolisatie van sevofluraan neemt mogelijk toe door bekende inductoren van CYP2E1 (bijvoorbeeld isoniazide en alcohol), maar is niet induceerbaar door barbituraten.

Een significante toename van de plasmafluorideconcentratie is waargenomen na de verhoogde activiteit van CYP2E1.

Sevofluraan versterkt mogelijk de negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten van bètablokkers (doorblokkering van cardiovasculaire compensatiemechanismen). Patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen het onderbreken van het gebruik van bètablokkers en een abrupte onderbreking hiervan moet in ieder geval worden vermeden. De anesthesist moet ingelicht worden over de behandeling met bètablokkers.

Bèta-sympathicomimetica zoals isoprenaline en alfa- en bèta-sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline dienen tijdens narcose met sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt wegens een mogelijk risico op ventriculaire aritmie.

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 afgeraden.

Ernstige hartritmestoornissen worden in verband gebracht met gebruik van isoprenaline (verhoogde cardiovasculaire reactiviteit). Wordt afgeraden.

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

Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers: een risico van intra-operatieve collaps kan niet worden uitgesloten aangezien dit is waargenomen bij andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica.

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.

Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische effecten van isoniazide versterken. Vanwege de mogelijke inductie van 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.

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.

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.

Neuromusculaire blokkade middelen

Zoals bij andere inhalatie anesthetica, beïnvloedt sevofluraan zowel de intensiteit en duur van neuromusculaire blokkade door niet-polariserende 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 middelen, zijn vecuronium, pancuronium en atracurium interacties onderzocht. In afwezigheid van specifieke richtlijnen: (1) voor endotracheale intubatie, de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia niet verlagen; en (2) tijdens onderhoud van 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.

Bij gebruik ter supplementatie van alfentanil-N₂O anesthesie, versterkt sevofluraan neuromusculaire blokkade geïnduceerd door pancuronium, vecuronium of atracurium. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van de polariserende 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.

Barbituraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen; daarom mag sevofluraan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit duidelijk nodig is.

Bevalling

In een klinisch onderzoek is aangetoond dat sevofluraan veilig is voor moeders en zuigelingen bij gebruik voor anesthesie tijdens een keizersnede. De veiligheid van het gebruik van sevofluraan tijdens de weeën en vaginale bevalling is niet aangetoond.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevofluraan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van sevofluraan aan een vrouw die borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en konijnen met doses tot 1 MAC bleken geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid als gevolg van het gebruik van sevofluraan.

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

Zoals ook voor andere middelen geldt, moeten patiënten ervan op de hoogte worden gebracht dat activiteiten die geestelijke alertheid vereisen, zoals het bedienen van gevaarlijke machines, tot enige tijd na de algehele anesthesie mogelijk minder goed verricht kunnen worden. Patiënten mogen gedurende een bepaalde periode na anesthesie met sevofluraan geen voertuig besturen.

4.8 Bijwerkingen

Zoals voor alle krachtige inhalatie-anesthetica geldt, veroorzaakt sevofluraan mogelijk dosisafhankelijke cardiorespiratoire depressie. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig in ernst en van voorbijgaande aard. Misselijkheid en braken worden vaak waargenomen in de post-operatieve periode en hebben een vergelijkbare incidentie als bij andere inhalatie-anesthetica. Deze effecten zijn een vaak voorkomend gevolg van chirurgie en algehele anesthesie, en worden mogelijk veroorzaakt door het inhalatie-anestheticum, andere intra-operatief of post-operatief toegediende middelen en door de reactie van de patiënt op de chirurgische ingreep.

Gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig uit gecontroleerde klinische onderzoeken die zijn 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, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met andere inhalatie-anesthetica.

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

Alle reacties, die op zijn minst mogelijk gerelateerd kunnen zijn aan sevofluraan, uit klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring, zijn weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaan klasse, in de tabel hieronder. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($> 1/10$); Vaak ($< 1/100$, $< 1/10$); Soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Postmarketing

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

Bijwerkingen van Sevofluraan uit klinisch onderzoek en uit post-marketing ervaring		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Leukopenie Leukocytose
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agitatie
	Soms	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid Duizeligheid Hoofdpijn Convulsie ^{2,3}
	niet bekend	Dystonie Verhoogde intracraniele druk
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Bradycardie
	Vaak	Tachycardie
	Soms	Volledig atrioventriculair blok Cardiale aritmieën (waaronder ventriculaire aritmieën) Atriumfibrillatie Aritmie Ventriculaire extrasystolen
	niet bekend	Supraventriculaire extrasystolen Extrasystolen (ventriculair, supraventriculair , bigeminie- gekoppeld) Hartstilstand ⁴ Ventricelfibrilleren, Torsade des pointes Ventriculaire tachycardie, Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Ademhalingsstoornis Ademhalingsdepressie Laryngospasme Luchtwegobstructie
	Soms	Longoedeem

	niet bekend	Apneu Hypoxie Astma Bronchospasme Dyspneu ¹ Piepende ademhaling ¹ Apneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Hypersecretie van speeksel
	niet bekend	Pancreatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	niet bekend	Hyperkaliëmie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urineretentie Glycosurie
	niet bekend	Tubulointerstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koude rillingen Pyrexie
	niet bekend	Ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ Maligne hyperthermie ^{1,2} Oedeem
Onderzoeken	Vaak	Afwijkende bloedglucosewaarden Afwijkende leverfunctietestwaarden ⁵ Afwijkend aantal witte bloedcellen Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogd bloedfluoride ¹
	Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde melkzuurdehydrogenase
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	Anafylactische reactie ¹ Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ¹
Lever- en galaandoeningen	niet bekend	Hepatitis ^{1,2} Leverfalen ^{1,2} Levernecrose ^{1,2} Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	niet bekend	Pruritus ¹ Uitslag ¹ Urticaria Contactdermatitis ¹ Opgezwollen gezicht ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	niet bekend	Spierrigiditeit

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 - Pediatriche 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

Voorbijgaande verhogingen van de concentratie anorganisch fluoride in het serum kunnen voorkomen tijdens en na 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 fluoride concentraties niet gepaard met een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeldzame meldingen van postoperatieve hepatitis. Postmarketing is daarbij zelden melding gemaakt van leverfalen en levernecrose die in verband werden gebracht met het gebruik van snel werkende 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.

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 hyperthermia (zie rubriek 4.4).

Pediatriche 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 meeste van hen hadden geen predisponerende risicofactoren. In een aantal gevallen was er geen sprake van bijkomende medicatie, en ten minste een 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn onder andere ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie.

Bij een overdosering moeten de volgende maatregelen worden genomen: stop de toediening van het geneesmiddel, houdt open luchtwegen in stand en begin geassisteerde of gecontroleerde beademing met zuivere zuurstof. Onderhoud een voldoende cardiovasculaire functie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gehalogeneerde koolwaterstoffen, ATC-code: N01AB08.

Veranderingen in de geïnhaleerde concentratie leiden tot snelle veranderingen in de klinische effecten van sevofluraan. Het inhalatieanestheticum sevofluraan is een gehalogeneerd methyylisopropylether 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 motorieke 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

Zoals bij alle andere inhalatie-anesthetica gebeurt, onderdrukt sevofluraan de cardiovasculaire functie op een dosisgerelateerde manier. In één onderzoek met vrijwilligers leidde een toename in sevofluraanconcentratie tot een daling van de gemiddelde arteriële druk, maar er was geen verandering in de hartslag. Sevofluraan had geen invloed op de noradrenaline-concentratie in plasma in dit onderzoek.

Sevofluraan geeft een sensitisatie van het myocard op het aritmogene 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 zeer klein effect op de ICP waarbij de CO₂-responsiviteit werd behouden. De veiligheid van sevofluraan is niet onderzocht bij patiënten met een verhoogde ICP. Bij patiënten met een verhoogd risico van verhoging van de ICP moet sevofluraan voorzichtig worden toegediend in combinatie met ICP-verlagende ingrepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De geringe oplosbaarheid van sevofluraan in bloed moet leiden tot een alveolaire concentratie die snel toeneemt na inductie en die snel afneemt na beëindiging van toediening van het middel.

Distributie

De effecten van sevofluraan op de verdringing van geneesmiddelen van serum- en weefseiwitten is niet onderzocht. Voor andere gefluoreerde vluchtige anesthetica is aangetoond dat ze in vitro geneesmiddelen verdringen van serum- en weefseiwitten. De klinische betekenis hiervan is onbekend.

Biotransformatie en eliminatie

De snelle pulmonaire eliminatie van sevofluraan miniseert de hoeveelheid anestheticum dat beschikbaar is voor metabolisme.

Bij de mens wordt minder dan 5% van het geabsorbeerde sevofluraan gemetaboliseerd. De snelle en uitgebreide pulmonaire eliminatie van sevofluraan beperkt de hoeveelheid van het anestheticum die gemetaboliseerd kan worden tot een minimum. Sevofluraan wordt gedeefluoreerd via cytochroom P450 (CYP) 2E1, waarbij hexafluorisopropanol (HFIP) wordt gevormd onder vrijkoming van anorganisch fluoride en kooldioxide (of een éénkoolstoffragment). HFIP wordt vervolgens snel geconjugeerd met glucuronzuur en uitgescheiden in de urine.

De metabolisatie van sevofluraan neemt mogelijk toe door bekende inductoren van CYP2E1 (bijvoorbeeld isoniazide en alcohol), maar is niet induceerbaar door barbituraten.

Een voorbijgaande verhoging van de concentratie anorganisch fluoride in serum kan voorkomen tijdens en na de anesthesie met sevofluraan. De concentratie anorganisch fluoride is doorgaans het hoogst binnen 2 uur na het einde van de anesthesie met sevofluraan en keert binnen 48 uur terug naar waarden zoals die voor de operatie waren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit onderzoeken met dieren blijkt dat de lever- en niercirculatie goed wordt onderhouden met sevofluraan.

Sevofluraan verlaagt het cerebrale metabolisme voor zuurstof ($CMRO_2$) op een wijze die vergelijkbaar is met isofluraan. Een reductie van $CMRO_2$ van ongeveer 50% wordt waargenomen bij concentraties die 2,0 MAC benaderen. Uit onderzoek met dieren blijkt dat sevofluraan geen belangrijk effect heeft op de cerebrale doorbloeding.

Bij dieren onderdrukt sevofluraan in aanzienlijke mate elektro-encefalografische (EEG) activiteit, op vergelijkbare wijze als even krachtige doses isofluraan. Er zijn geen aanwijzingen dat sevofluraan verband houdt met epileptiforme activiteit tijdens normocapnie of hypocapnie. In tegenstelling tot enfluraan zijn pogingen negatief uitgevallen om tijdens hypocapnie epileptiforme EEG-activiteit op te wekken met ritmische gehoorstimuli.

Bij een reeks onderzoeken met ratten was Compound A minimaal nefrotoxisch bij concentraties van 50 - 114 ppm gedurende 3 uur. De toxiciteit werd gekenmerkt door sporadische necrose van afzonderlijke proximale tubulaire cellen. Het mechanisme van deze renale toxiciteit bij ratten is onbekend en de relevantie ervan voor de mens is niet vastgesteld. Vergelijkbare menselijke drempels voor Compound A-gerelateerde nefrotoxiciteit zijn naar schatting 150 - 200 ppm. De

concentraties Compound A die gevonden werden in de dagelijkse klinische praktijk bedragen gemiddeld 19 ppm bij volwassenen (maximaal 32 ppm) met gebruik van natronkalk als het CO₂-absorbens.

Gepubliceerde onderzoeken bij dieren (waaronder primaten) met doseringen die resulteren in een lichte tot matige anesthesie laten zien dat het gebruik van narcosemiddelen gedurende de periode van snelle groei van de hersenen of veranderingen in synaptische morfologie resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen. Dit kan geassocieerd worden met langdurige cognitieve beperkingen. Het klinische belang van deze niet-klinische bevindingen is nog niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Chemische afbraak kan optreden bij blootstelling van inhalatie-anesthetica aan CO₂-absorbens binnenin de anesthesiemachine. Bij gebruik volgens de aanwijzingen met nieuwe 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 toenemende temperatuur van het absorbens, uitgedroogd CO₂-absorbens (voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten zoals Baralyme®), hogere concentratie sevofluraan en lagere vers-gasstromen. Sevofluraan kan via twee verschillende routes alkalische afbraak ondergaan. Bij de eerste route wordt waterstoffluoride afgesplitst, waarbij pentafluoro-isopropanylfluormethyl-ether (PIFE, beter bekend als Compound A) wordt gevormd. De tweede afbraakroute van sevofluraan treedt alleen op in aanwezigheid van uitgedroogde CO₂-absorbentia en leidt tot het uiteenvallen van sevofluraan in hexafluoro-isopropanol (HFIP) en formaldehyde. HFIP is inactief, niet-genotoxisch, wordt snel geglucuronideerd, wordt snel geklaard en heeft een toxiciteit vergelijkbaar met die van sevofluraan. Formaldehyde is aanwezig tijdens normale metabole processen. Formaldehyde kan verder worden afgebroken tot 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 absorbentia die kaliumhydroxide bevatten (bijvoorbeeld Baralyme®), kan vorming van formaldehyde, methanol, koolmonoxide, Compound A en misschien van sommige van zijn afbraakproducten, Compounds B, C en D, optreden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 5 dagen bij 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van 250 ml, van geelbruintype III-glas, met een gele kraag om de hals, afgesloten met een zwarte dop (poly-seal) en verzegeld met een PET-film.

Het verpakte product wordt geleverd in dozen van 6 flessen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sevofluraan dient te worden toegediend via een speciaal voor sevofluraan gekalibreerde verdamper. Bij de verdamper moet een vulsysteem worden gebruikt dat specifiek is ontworpen voor sevofluraanverdamper, of een ander vulsysteem dat geschikt is voor sevofluraanverdamper.

Kooldioxide-absorbentia mag men niet laten uitdrogen wanneer inhalatie-anesthetica worden toegediend. Van sommige gehalogeneerde anesthetica is gemeld dat ze een interactie vertonen met droog kooldioxide-absorbent, waarbij koolmonoxide wordt gevormd. CO₂-absorbentia mag men niet laten uitdrogen om het risico van vorming van koolmonoxide in herbeademingscircuits en de mogelijkheid van verhoogde carboxyhemoglobinespiegels tot een minimum te beperken. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van overmatige warmteproductie, rook en brand in de anesthesie-machine wanneer sevofluraan werd gebruikt in combinatie met een uitgedroogd CO₂-absorbent. Indien uitdroging van het CO₂-absorbent vermoed wordt, dan moet dit worden vervangen.

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

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

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27
47877 Willich
Duitsland

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

Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp RVG 113725

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2014
Hernieuwing van de vergunning: 21 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 7 maart 2023