

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevofluraan ELC 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 pediatrie 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 verdampers 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 distikstofmonoxide 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 pediatrie 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 pediatrie 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 distikstofmonoxide(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 sevofluraan-anesthesie. Daarom hebben patiënten mogelijk vroege postoperatieve 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").

Pediatrie patiënten:

Zie bovenstaande tabel voor de MAC-waarden voor pediatrie 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). Postoperatieve 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 instandhouding 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 verdamer 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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

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.

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 uterine 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. 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 pediatrie 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 serumcreatinineconcentratie 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 pediatrie 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 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 rubrieken 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 (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). Postoperatieve 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.

Vervanging van uitgedroogde CO₂-absorbensreservoirs

Een exotherme reactie, verhoogde afbraak van sevofluraan, en productie van ontledingsproducten kan voorkomen wanneer het CO₂-absorbens uitgedroogd raakt, zoals na een uitgebreide periode van doorstroming van droog gas door de CO₂-absorbensreservoirs. Zeldzame gevallen van extreme warmte, rook en/of spontaan vuur in de anesthesiemachine zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van sevofluraan samen met uitgedroogd CO₂-absorbens, specifiek welke kaliumhydroxide bevatten. Een ongewoon vertraagde stijging of onverwachte afname van de ingeademde sevofluraanconcentratie in vergelijking met de instelling van de verdamper, kan samenhangen met een excessieve verwarming van het CO₂-absorbensreservoir.

Bij experimenteel onderzoek werden bij gebruik van uitgedroogde CO₂-absorbentia en toepassing van maximale sevofluraanconcentraties (8%) gedurende langere tijdsperioden (>2 uur) afbraakproducten van sevofluraan (methanol, formaldehyde, koolmonoxide en compound A, B, C en D) aangetroffen in het ademhalingscircuit. De concentratie van formaldehyde kwam hierbij overeen met concentraties waarvan bekend is dat deze milde ademhalingsirritatie kunnen veroorzaken. De klinische relevantie van deze bevindingen staat vooralsnog niet vast.

Wanneer een clinicus vermoedt dat het CO₂-absorbens uitgedroogd kan zijn, dan dient het te worden vervangen voor toediening van sevofluraan. De kleurindicator van de meeste CO₂-absorbentia verandert niet noodzakelijkerwijs als gevolg van uitdroging. Daarom dient de afwezigheid van een significante kleurverandering niet te worden beschouwd als een garantie voor adequate hydratatie. CO₂-absorbentia dienen routinematig te worden vervangen onafhankelijk van de staat van de kleurindicator.

Tijdens gebruik van gehalogeneerde inhalatie-anesthetica zoals sevofluraan kan in geïsoleerde gevallen een AV-junctioneel ritme ontstaan, in het bijzonder wanneer van 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 pediatrie 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.

De metabolisatie 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 plasma-fluorideconcentratie is waargenomen na de verhoogde activiteit van CYP2E1.

Sevofluraan versterkt mogelijk de negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten van bètablokkers (door blokkering 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.

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 hartritme stoornissen 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.

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.

Bij 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.

Neuromusculair blokkerende middelen

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

Het verlagen van de dosis 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 potentiëring van neuromusculair blokkerende middelen een paar minuten na het begin van de toediening van sevofluraan wordt waargenomen. De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia kan worden geantagoneerd met neostigmine.

Onder de niet-depolariserende spierrelaxantia, zijn interacties met vecuronium, pancuronium en atracurium onderzocht. 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 anesthesie met N₂O/opiaten. Toediening van aanvullende doses spierrelaxantia dient op geleide van de respons op zenuwstimulatie te geschieden.

Bij gebruik ter aanvulling van alfentanil-N₂O anesthesie, versterkt sevofluraan neuromusculaire blokkade geïnduceerd door pancuronium, vecuronium of atracurium. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van depolariserende neuromusculaire blokkade is niet onderzocht.

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

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 postoperatieve 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 postoperatief 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 ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De postmarketing bijwerkingen werden vrijwillig gemeld 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

Samenvatting van de vaakst voorkomende geneesmiddelbijwerkingen in klinisch onderzoek met sevofluraan en bij postmarketingervaring		
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 intracraniële 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- gebonden) Hartstilstand ⁴ Ventrikelfibrillatie, Torsade de 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 Adem inhouden
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	Tubulo-interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koude rillingen Pyrexie
	niet bekend	Ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ Maligne hyperthermie ^{1,2} Zwelling
Onderzoeken	Vaak	Afwijkende bloedglucosewaarden Afwijkende leverfunctietestwaarden ⁵ Afwijkend aantal witte bloedcellen Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogd bloedfluoride ¹
	Soms	Verhoogd serumcreatinine Verhoogde alanineaminotransferase 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 Huiduitslag ¹ Urticaria Contactdermatitis ¹ Opgezwollen gezicht ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	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 - 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

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. In klinisch onderzoek gingen deze verhoogde fluorideconcentraties 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 hyperthermie (zie rubriek 4.4).

Pediatrie 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 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 het 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 geïnhalerde 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 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 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 ingrediënten.

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 weefselvrije witten is niet onderzocht. Voor andere geïnhaleerde vluchtige anesthetica is aangetoond dat ze in vitro geneesmiddelen verdringen van serum- en weefselvrije witten. De klinische betekenis hiervan is onbekend.

Biotransformatie en eliminatie

De snelle pulmonaire eliminatie van sevofluraan minimeert 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 dat gemetaboliseerd kan worden tot een minimum. Sevofluraan wordt gedeïnhaleerd via cytochroom P450 (CYP) 2E1, waarbij hexafluorisopropanol (HFIP) wordt gevormd onder het vrijkomen van anorganisch fluoride en kooldioxide (of een éénkoolstof fragment). 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 worden onderhouden met sevofluraan.

Sevofluraan verlaagt het cerebrale metabolisme voor zuurstof (CMRO₂) op een wijze die vergelijkbaar is met isofluraan. Een reductie van CMRO₂ 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 doses 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 synaptogenese 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 niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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, verchromd 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 hexafluorisopropanol (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

Eenmaal geopend moet de inhoud van de fles binnen 48 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sevofluraan is stabiel indien het wordt bewaard onder normale lichtomstandigheden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het is beschikbaar in amberkleurige glazen flessen van type III à 250 ml met een gele kraag op de hals, verzegeld met een zwarte polyseal dop met een LDPE-binnenlaag en afgesloten met PET-film.

Het verpakte product wordt geleverd in een doos met daarin 6 verpakkingen. Elke verpakking bevat 1 fles van 250 ml.

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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

ELC Group s.r.o.
Pobřežní 394/12, Karlin,
186 00 Praag 8
Tsjechië

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

RVG 129198

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 27 oktober 2023