

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevoflurane Baxter, vloeistof voor inhalatiedamp 100 %

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sevofluraan 100%.

Hulpstof met bekend effect:
Geen.

Het geneesmiddel bestaat alleen uit het werkzame bestanddeel, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp.
Heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Inductie en onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen en kinderen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Premedicatie dient te worden geselecteerd al naargelang de behoefte van elke patiënt en met toestemming van de anesthesist.

Heelkundige anesthesie

Tijdens de anesthesie moet de toegediende concentratie van sevofluraan dat met een verdamper wordt gegeven, bekend zijn. Dit kan met behulp van een specifiek voor sevofluraan geijkte verdamper.

Inductie van anesthesie

De dosering moet per patiënt worden aangepast en getitreerd op basis van leeftijd en klinische toestand.

Een kortwerkend barbituraat of een ander intraveneus inducerend middel kan worden toegediend, gevolgd door inhalatie van sevofluraan.

Anesthesie met sevofluraan kan worden geïnduceerd door 0,5 % tot 1,0 % sevofluraan in zuurstof (O₂) met of zonder distikstofoxide (N₂O) te laten inhaleren, en de sevofluraanconcentratie in stapjes van 0,5 % tot 1,0 % op te voeren tot maximaal 8 % bij volwassenen en kinderen totdat het gewenste niveau van anesthesie bereikt is. 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 anesthesie

Niveaus van anesthesie voor chirurgische ingrepen kunnen worden gehandhaafd door inhalatie van 0,5 % tot 3 % sevofluraan in O₂ al dan niet gecombineerd met N₂O.

Tabel 1 Minimale alveolaire concentratie (MAC) - waarden voor volwassen en pediatrische patiënten volgens leeftijd		
Leeftijd van de patiënt (jaren)	Sevofluraan in zuurstof	Sevofluraan in 65% N₂O/35%O₂
0 - 1 maand *	3.3%	niet beschikbaar
1 - < 6 maand	3.0%	niet beschikbaar
6 maand - < 3 jaar	2.8%	2.0%**
3 - 12	2.5%	niet beschikbaar
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	0.7%
* bij voldragen borelingen. MAC-waarde van prematuren werd niet gemeten.		
** Bij pediatrische patiënten van 1 - <3 jaar werd 60% N ₂ O/40% O ₂ gebruikt.		

Ontwaken

Na een anesthesie met sevofluraan ontwaken de patiënten meestal snel. Patiënten kunnen daarom eerder post-operatieve pijnverlichting nodig hebben.

Ouderen

De MAC-waarde daalt naarmate de leeftijd toeneemt. De gemiddelde concentratie van sevofluraan 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 volgens leeftijd voor gebruik in zuurstof met of zonder gelijktijdig gebruik van distikstofoxide.

4.3. Contra-indicaties

Sevofluraan mag niet gebruikt worden bij patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze overgevoelig zijn voor sevofluraan of andere gehalogeneerde anesthetica (bv. voorgeschiedenis van leverfunctiestoornis, koorts of leukocytose met onbekende oorzaak na anesthesie met een van deze middelen).

Sevofluraan mag niet gebruikt worden 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 mag niet gebruikt worden bij patiënten met bekende of vermoedelijke genetische aanleg voor maligne hyperthermie.

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sevofluraan mag uitsluitend worden toegediend door personen die opgeleid zijn om algehele anesthesie toe te passen. Voorzieningen voor de handhaving van open luchtwegen, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn. Alle met sevofluraan geanesthetiseerde patiënten moeten constant worden gecontroleerd en gevolgd, waaronder electrocardiogram

(ECG), bloeddruk, zuurstofverzadiging en maximale koolstofdioxideconcentratie aan het einde van de uitademing (end-tidal CO₂).

De concentratie van sevofluraan dat met een verdampers wordt gegeven, moet exact bekend zijn. Omdat de fysieke eigenschappen van vluchtige anesthetica van elkaar verschillen, mogen alleen verdampers 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.

Een verhoging van de sevofluraanconcentratie tijdens onderhoud van anesthesie leidt tot dosisafhankelijke dalingen van de bloeddruk. Een te sterke daling van de bloeddruk kan verband houden met de diepte van de anesthesie en bij dergelijke gevallen kan die worden gecorrigeerd door de geïnhalerde sevofluraanconcentratie te verlagen. Door de onoplosbaarheid van sevofluraan in bloed kunnen hemodynamische veranderingen sneller optreden dan met bepaalde andere vluchtige anesthetica. Herstel van algehele anesthesie moet zorgvuldig worden beoordeeld voordat de patiënt ontslagen wordt uit de verkoeverkamer.

Patiënten ontwaken doorgaans snel na anesthesie met sevofluraan, zodat postoperatieve pijnverlichting eerder nodig kan zijn.

Hoewel herstel van het bewustzijn na toediening van sevofluraan doorgaans binnen minuten optreedt, is het effect op de intellectuele functie gedurende twee of drie dagen na anesthesie niet onderzocht. Zoals met andere anesthetica kunnen lichte stemmingsveranderingen na toediening meerdere dagen blijven duren (zie rubriek 4.7).

Patiënten met een coronaire aandoening

Zoals met elk anestheticum is het bij patiënten met coronaire aandoeningen belangrijk dat een hemodynamische stabiliteit gehandhaafd wordt om myocardiëemie te voorkomen.

Patiënten die een obstetrische procedure ondergaan

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 (zie rubriek 4.6).

Patiënten die een neurochirurgische procedure ondergaan

Aan patiënten met een risico op verhoogde intracraniale druk (ICP) moet sevofluraan voorzichtig worden toegediend in combinatie met technieken die de intracraniale druk verlagen, zoals hyperventilatie.

Convulsies

Zeldzame gevallen van convulsies werden gerapporteerd in verband met gebruik van sevofluraan.

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies die optreden bij kinderen en jongvolwassenen, alsook bij oudere volwassenen met en zonder voorbestemmende risicofactoren. Klinische beoordeling is noodzakelijk wanneer sevofluraan gebruikt wordt bij patiënten die mogelijk een risico lopen op convulsies. Bij kinderen is het daarom zeer belangrijk dat het niveau van anesthesie beperkt wordt. Elektro-encefalografie (EEG) maakt het mogelijk de sevofluraandosis te optimaliseren en zo epileptiforme tekenen helpen te voorkomen bij patiënten met voorbestemming voor convulsies (zie rubriek 4.4 – Pediatrische patiënten).

Patiënten met nierbeschadiging

Hoewel er beperkte gegevens zijn uit gecontroleerde klinische studies bij lage flowsnelheden, suggereren bevindingen uit patiënten- en dierenstudies dat er nierbeschadiging kan optreden die waarschijnlijk te wijten is aan Compound A. Studies op dieren en mensen tonen aan dat sevofluraan, toegediend bij meer dan 2 MAC uren en bij verse gasflowsnelheden <2 l/min., geassocieerd kunnen worden met proteïnurie en glycosurie. Zie ook rubriek 5.1.

Het gehalte aan Compound A blootstelling waarbij men kan verwachten dat klinische nefrotoxiciteit kan optreden, werd niet vastgesteld. 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 <1 l/min. zijn niet aanbevolen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden als sevofluraan wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie (GFR \leq 60 ml/min); de nierfunctie moet na de chirurgische ingreep worden gecontroleerd en gevolgd.

Patiënten met een leveraandoening

Er zijn erg zeldzame gevallen gemeld uit postmarketingervaring van milde, matige of ernstige postoperatieve leverdisfunctie of hepatitis (met of zonder geelzucht). Klinische beoordeling is noodzakelijk wanneer sevofluraan gebruikt wordt bij patiënten met onderliggende leverfunctieproblemen of bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat die leverdisfunctie veroorzaken. Bij patiënten bij wie leverbeschadiging, geelzucht, onverklaarbare koorts of eosinofilie opgetreden is na toediening van andere inhalatieanesthetica, wordt het aanbevolen sevofluraan niet toe te dienen indien anesthesie met intraveneuze geneesmiddelen of regionale anesthesie mogelijk is (zie rubriek 4.8).

Patiënten met mitochondriënstoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van algehele anesthesie, waaronder sevofluraan, bij patiënten met mitochondriënstoornissen.

Situaties van patiënten waarmee rekening moet worden gehouden

Bij patiënten met hypovolemie of hypotensie, verzwakte patiënten of patiënten met een anderszins verstoorde hemodynamica, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte medicatie, moet de dosering bijzonder voorzichtig worden bepaald.

Patiënten die binnen een relatief korte periode herhaaldelijk worden blootgesteld aan gehalogeneerde koolwaterstoffen, waaronder sevofluraan, kunnen een groter risico lopen op leverletsel.

Er zijn meldingen ontvangen van geïsoleerde gevallen van QT-verlenging, in zeer zeldzame gevallen gepaard gaand met torsade de pointes (in uitzonderlijke gevallen fataal). Voorzichtigheid is geboden wanneer sevofluraan aan patiënten wordt toegediend die daarvoor gevoelig zijn.

Maligne hyperthermie

Bij gevoelige patiënten kunnen krachtige inhalatieanesthetica leiden tot hypermetabolisme van de skeletspieren, wat op zijn beurt een verhoogde zuurstofbehoefte en het klinische syndroom genaamd maligne hyperthermie veroorzaakt. Er zijn zeldzame gevallen van maligne hyperthermie gemeld tijdens het gebruik van sevofluraan (zie ook rubriek 4.8). Het klinisch syndroom uit zich in hypercapnie en kan spierstijfheid, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of instabiele bloeddruk omvatten. Sommige van deze specifieke symptomen kunnen ook voorkomen bij een lichte anesthesie, acute hypoxie, hypercapnie of hypovolemie. Er werden gevallen van maligne hyperthermie met dodelijke afloop gemeld met sevofluraan. Maligne hyperthermie wordt behandeld door de toediening van inducerende middelen (zoals sevofluraan) stop te zetten, natriumdantroleen intraveneus toe te dienen en een ondersteunende therapie in te stellen. In een latere fase kan nierfalen optreden en, indien mogelijk, moet de urineproductie worden gecontroleerd, gevolgd en gehandhaafd.

Gebruik van inhalatieanesthetica werd in verband gebracht met zeldzame toenames van het kaliumgehalte in het serum, die geleid hebben tot hartritmestoornissen en de dood bij pediatrische patiënten tijdens de postoperatieve periode.

Patiënten met een latente en openlijke neuromusculaire ziekte, met name spierdystrofie van Duchenne, lijken het kwetsbaarst te zijn. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine werd in verband gebracht met de meeste, maar niet alle, van deze gevallen. Deze patiënten ondervonden ook een significante verhoging van het creatinekinasegehalte in het serum en, in sommige gevallen, veranderingen in de urine die overeenstemmen met myoglobinurie. Ondanks de gelijkennis in verschijningsvorm met maligne hyperthermie, vertoonde geen enkele van deze patiënten tekenen of symptomen van spierstijfheid of hypermetabole staat. Vroege en agressieve interventie om hyperkaliëmie en resistente aritmieën te behandelen is aanbevolen, evenals de verdere evaluatie van latente neuromusculaire ziekte.

Vervanging van uitgedroogde CO₂-absorbens

De exothermische reactie tussen sevofluraan en CO₂-absorberende kalk wordt versterkt wanneer de CO₂-absorberende kalk uitgedroogd is, zoals na een langere periode van droge gastoevoer over het reservoir met CO₂-absorbens. Tijdens gebruik van sevofluraan in combinatie met uitgedroogd absorbens, in het bijzonder die met kaliumhydroxide, zijn zeldzame gevallen gemeld van extreme hitte, rookontwikkeling en/of spontane brand in de anesthesieverdamper. Een onverwachte vertraging in de toename van geïnhaleerde sevofluraanconcentratie of een onverwachte afname van geïnhaleerde sevofluraanconcentratie in vergelijking met de instelling van de verdamper kan wijzen op oververhitting van het reservoir met CO₂-absorbens. Een exothermische reactie, verhoogde degradatie van sevofluraan, en de productie van degradatieproducten kunnen optreden wanneer het CO₂-absorbens uitgedroogd is, zoals na een langere periode van droge gastoevoer over de reservoirs met CO₂-absorbens. Degradatieproducten van sevofluraan (methanol, formaldehyde, koolmonoxide en Stof A, B, C en D) zijn waargenomen in het beademingscircuit van een experimenteel anesthesieapparaat waarbij een uitgedroogd CO₂-absorbens en maximale sevofluraanconcentraties (8%) langere perioden werden gebruikt (≥ 2 uur). Concentraties van 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 behandelende arts vermoedt dat de CO₂-absorberende kalk uitgedroogd is, moet deze worden vervangen vóór de toediening van sevofluraan. De kleurindicator van de meeste soorten CO₂-absorberende kalk verandert niet altijd wanneer het absorbens uitgedroogd is. De afwezigheid van een duidelijke kleurverandering mag niet worden beschouwd als een garantie voor adequate hydratatie. CO₂-absorbens moet regelmatig worden vervangen, ongeacht wat de kleurindicator aangeeft (zie rubriek 6.6).

Pediatrische 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 voorbestemmende risicofactoren. Klinische beoordeling is noodzakelijk wanneer sevofluraan gebruikt wordt bij patiënten die mogelijk een risico lopen op convulsies (zie rubriek 4.4 – convulsies).

Het snel ontwaken bij kinderen kan een korte periode van agitatie en gebrek aan medewerking met zich meebrengen (bij ongeveer 25 % van de geanesthetiseerde kinderen).

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

Dystonische bewegingen, die zonder behandeling verdwijnen, zijn waargenomen bij kinderen die sevofluraan toegediend gekregen hebben om anesthesie in te leiden. Het is onzeker of er een verband met sevofluraan bestaat.

Syndroom van Down

Er werd een significant hogere prevalentie en graad van bradycardie gemeld bij kinderen met het syndroom van Down tijdens en na inductie met sevofluraan.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sevofluraan blijkt veilig en doeltreffend te zijn wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met diverse middelen die vaak gebruikt worden in chirurgische situaties, zoals middelen met een effect op het centrale zenuwstelsel, geneesmiddelen met een effect op het autonome zenuwstelsel, skeletspierrelaxantia, anti-infectieuze middelen, met inbegrip van aminoglycosiden, hormonen en synthetische vervangmiddelen, bloedderivaten en cardiovasculaire geneesmiddelen, met inbegrip van adrenaline.

Distikstofoxide

Net als bij andere gehalogeneerde vluchtige anesthetica daalt de MAC van sevofluraan bij de gelijktijdige toediening van distikstofoxide. De equivalente MAC zakt met ongeveer 50% bij volwassenen en met zowat 25% bij kinderen (zie rubriek 4.2 - Onderhoud van anesthesie).

Neuromusculaire blokkers

Zoals met andere inhalatieanesthetica heeft sevofluraan een effect op zowel de intensiteit als de duur van de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende spierrelaxantia. Wanneer het als aanvulling voor anesthesie met alfentanil-N₂O wordt gebruikt, versterkt sevofluraan de neuromusculaire blokkade die geïnduceerd is met pancuronium, vecuronium of atracurium. Bij toediening met sevofluraan zijn de doseringsaanpassingen voor deze spierrelaxantia vergelijkbaar met deze die voor isofluraan noodzakelijk zijn. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van de depolariserende neuromusculaire blokkade zijn niet onderzocht.

Een verlaging van de dosering van neuromusculaire blokkers tijdens inductie van anesthesie kan ertoe leiden dat de aangewezen condities voor endotracheale intubatie later optreden of kan leiden tot ontoereikende spierrelaxatie omdat enkele minuten na het begin van toediening van sevofluraan een versterking van neuromusculaire blokkers is waargenomen.

Bij niet-depolariserende middelen zijn de interacties met vecuronium, pancuronium en atracurium onderzocht. Bij gebrek aan specifieke richtlijnen: (1) voor endotracheale intubatie mag de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia niet worden verlaagd; en (2) tijdens onderhoud van anesthesie moet de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia waarschijnlijk lager zijn dan tijdens anesthesie met N₂O/opiaten. Toediening van aanvullende doses van spierrelaxantia dient te gebeuren in functie van de reactie op zenuwstimulatie.

Benzodiazepinen en opiaten

Benzodiazepinen en opiaten verlagen waarschijnlijk de MAC van sevofluraan in dezelfde mate als andere geïnhaleerde anesthetica. De toediening van sevofluraan is compatibel met benzodiazepinen en opiaten, zoals vaak bij chirurgie gebruikt.

Opiaten, zoals fentanyl, alfentanil en sufentanil, die in combinatie met sevofluraan worden gebruikt, kunnen leiden tot een synergistische val van de hartslag, bloeddruk en ademhalingsfrequentie.

β-blokkers

Sevofluraan kan de negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten van β-blokkers versterken door blokkade van de cardiovasculaire compensatiemechanismen.

Epinefrine/adrenaline

Sevofluraan en isofluraan veroorzaken een gelijkaardige sensitisatie van het myocard op het aritmogene effect van exogeen toegediende adrenaline. De drempelwaarde van adrenaline die meervoudige ventriculaire aritmieën veroorzaakt, is vastgesteld op 5 microgram per kg.

CYP2E1-inductoren

Geneesmiddelen en verbindingen die de activiteit verhogen van cytochroom P450-iso-enzym CYP2E1 (zoals isoniazide en alcohol), kunnen het metabolisme van sevofluraan versnellen en leiden tot significant verhoogde fluorideconcentraties in plasma. Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische werking van isoniazide versterken.

Indirecte sympathicomimetica

Er bestaat een risico op een acute hypertensieve episode wanneer sevofluraan gelijktijdig gebruikt wordt met indirecte sympathicomimetica (amfetaminen, efedrine).

Verapamil

Verstoring van de atrioventriculaire geleiding is waargenomen bij gelijktijdige toediening van verapamil en sevofluraan.

Sint-Janskruid

Ernstige hypotensie en een langer durend ontwaken na anesthesie met gehalogeneerde inhalatieanesthetica zijn gemeld bij patiënten die langdurig met Sint-Janskruid werden behandeld.

Barbituraten

De toediening van sevofluraan is compatibel met die van barbituraten, propofol en andere courant gebruikte intraveneuze anesthetica. Lagere concentraties van sevofluraan zijn misschien nodig na gebruik van een intraveneus anestheticum.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of gelimiteerde gegevens bekend over het gebruik van sevofluraan bij zwangere vrouwen. Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Sevofluraan mag dus enkel in geval van absolute noodzaak gebruikt worden bij zwangere vrouwen en vruchtbare vrouwen die geen anticonceptiemiddelen gebruiken.

Weeën en verlossing

Een klinische studie heeft de veiligheid van sevofluraan voor moeders en kinderen aangetoond bij gebruik voor anesthesie bij een keizersnede. De veiligheid van sevofluraan tijdens de weeën en de bevalling werd niet aangetoond.

Voorzichtigheid is geboden bij obstetrische anesthesie vanwege het relaxerende effect van sevofluraan op de baarmoeder en een verhoogde kans van baarmoederbloeding.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevofluraan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Toediening van sevofluraan aan vrouwen die borstvoeding geven, moet dus met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Vruchtbaarheid

Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over effecten op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden dat het vermogen tot uitvoering van activiteiten die waakzaamheid vereisen, zoals het rijden met een gemotoriseerd voertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, gedurende enige tijd na de algemene anesthesie verstoord kan zijn (zie rubriek 4.4).

Na anesthesie met sevofluraan mogen patiënten geen voertuig besturen gedurende een door de anesthesist bepaalde periode.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals alle andere krachtige inhalatieanesthetica, kan sevofluraan leiden tot dosisafhankelijke cardio-circulatoire depressie. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig en van voorbijgaande aard. Misselijkheid en braken – vaak voorkomende symptomen na chirurgische ingrepen en algehele anesthesie – zijn tijdens de postoperatieve periode gemeld en kunnen worden veroorzaakt door het inhalatieanestheticum, door andere geneesmiddelen die tijdens of na de chirurgische ingreep toegediend zijn, of door de reactie van de patiënt op de ingreep.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn:

Bij volwassen patiënten: hypotensie, misselijkheid en braken;

Bij ouderen: bradycardie, hypotensie en misselijkheid; en

Bij pediatrische patiënten: agitatie, hoesten, braken en misselijkheid.

Samenvattende tabel van de bijwerkingen

Alle bijwerkingen, die op zijn minst mogelijk verband houden met sevofluraan in klinisch onderzoek en postmarketingervaring, worden vermeld in de onderstaande tabel volgens systeem/orgaanklasse, voorkeursterm en frequentie volgens MedDRA. De volgende frequentie categorieën worden gebruikt: 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 ($< 1/10.000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. Postmarketing bijwerkingen worden op vrijwillige basis gemeld van een populatie waarvan de mate van blootstelling niet bekend is. Daarom is het niet mogelijk de ware incidentie van bijwerkingen te schatten en is de frequentie “niet bekend”. Het type, de ernst en de frequentie van bijwerkingen bij patiënten die sevofluraan toegediend kregen in klinisch onderzoek waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die patiënten vertoonden die een referentiegeneesmiddel hadden gekregen.

De volgende tabel bevat de bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en uit postmarketingervaring.

Samenvatting van de vaakst voorkomende geneesmiddelbijwerkingen in klinisch onderzoek met sevofluraan en bij postmarketingervaring		
Systeemorgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie ¹ Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ¹
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agitatie
	Soms	Verwarring
	Niet bekend	Delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Somnolentie Duizeligheid Hoofdpijn
	Niet bekend	Convulsie ^{2,3} Dystonie

		Intracraniale druk verhoogd
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Bradycardie
	Vaak	Tachycardie
	Soms	Atrioventriculair blok volledig, Aritmieën (waaronder ventriculaire aritmieën), atriumfibrillatie, extrasystole (ventriculair, supraventriculair, bigeminus)
	Niet bekend	Hartstilstand ⁴ Ventrikel fibrilleren Torsades de pointes Ventriculaire tachycardie Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Luchtwegaandoening Onderdrukte ademhaling Laryngospasme Luchtwegobstructie
	Soms	Apneu Astma Hypoxie
	Niet bekend	Bronchospasme Dyspnoea ¹ Piepen ¹ Inhouding van adem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Speekselhypersecretie
	Niet bekend	Pancreatitis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperkaliëmie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierrigiditeit
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis ^{1,2} Leverfalen ^{1,2} Levernecrose ^{1,2} Geelzucht
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Tubulo-interstitiële nefritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Contactdermatitis ¹ Pruritus

		Rash ¹ Zwelling aangezicht ¹ Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koude rillingen Pyrexie
	Niet bekend	Borstongemak ¹ Maligne hyperthermie ^{1,2} Oedeem
Onderzoeken	Vaak	Bloed glucose abnormaal Leverfunctietest abnormaal ⁵ Witte bloedceltelling abnormaal Bloed fluoride verhoogd ¹
	Soms	Serum creatinine verhoogd
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 Postmarketing zijn er zeer zeldzame gevallen gemeld van hartstilstand bij gebruik van sevofluraan

⁵ Af en toe zijn met sevofluraan en referentiemiddelen gevallen gemeld van tijdelijke veranderingen in leverfunctietestwaarden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens en na anesthesie met sevofluraan kunnen tijdelijke stijgingen van anorganische fluoridegehalten in serum optreden. Doorgaans pieken concentraties van anorganische fluoride binnen twee uur na beëindiging van de anesthesie met sevofluraan en ze nemen binnen 48 uur opnieuw de preoperatieve gehalten aan. In klinische studies gingen verhoogde fluorideconcentraties niet gepaard met een nierfunctiestoornis.

In zeldzame gevallen is postoperatieve hepatitis gemeld. Daarnaast zijn postmarketing zeldzame gevallen gemeld van leverfalen en levernecrose die gepaard gingen met het gebruik van krachtige, vluchtige anesthetica, waaronder sevofluraan. De effectieve incidentie en het verband van sevofluraan met deze gevallen kunnen echter niet met zekerheid worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Zeldzame meldingen van overgevoeligheid (inclusief contactdermatitis, rash, dyspnoea, piepen, borstongemak, zwelling van het aangezicht, oedeem van het ooglid, erytheem, urticaria, pruritus, bronchospasme, anafylactische of anafylactoïde reacties) werden gerapporteerd, in het bijzonder in combinatie met langdurige beroepsmatige blootstelling aan inhalatieanesthetica, zoals sevofluraan.

Bij gevoelige personen kunnen krachtige inhalatieanesthetica leiden tot hypermetabolisme van de skeletspieren, wat op zijn beurt een sterke zuurstofbehoefte en het klinische syndroom genaamd maligne hyperthermie veroorzaakt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische 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, waarvan de meerderheid geen voorbestemmende risicofactoren vertoonde. 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. Klinische beoordeling is noodzakelijk wanneer sevofluraan gebruikt wordt bij patiënten die mogelijk een risico lopen op convulsies (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

Tot de symptomen van overdosering behoren ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie.

In het geval van overdosering dienen de volgende maatregelen getroffen worden: de toediening van sevofluraan moet worden stopgezet en ondersteunende maatregelen moeten worden genomen, waaronder handhaving van open luchtwegen van de patiënt en kunstmatige of gecontroleerde beademing met zuivere zuurstof, samen met maatregelen om een stabiele cardiovasculaire functie te handhaven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : Algehele anesthetica; gehalogeneerde koolwaterstoffen.
ATC-code : N01AB08.

Het inhalatieanestheticum Sevoflurane Baxter is een gehalogeneerd methylisopropylether met een snelle inductie- en herstelfase. De MAC (minimale alveolaire concentratie) is afhankelijk van de leeftijd (zie rubriek 4.2., "Dosering en wijze van toediening").

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 : Sevofluraan kan een daling van de bloeddruk veroorzaken die afhankelijk is van de concentratie. Sevofluraan geeft een sensitisatie van het myocard op het aritmogeen effect van exogeen toegediende epinefrine. Deze sensitisatie is vergelijkbaar met die veroorzaakt door isofluraan.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Sevofluraan heeft een lage oplosbaarheid in bloed en weefsel, waardoor snel een toereikende alveolaire concentratie bereikt wordt om anesthesie in te leiden en vervolgens te zorgen voor een snelle afname van de concentratie tot beëindiging van de anesthesie.

Bij mensen wordt minder dan 5 % geabsorbeerd sevofluraan in de lever gemetaboliseerd tot hexafluorisopropanol (HFIP), waarbij anorganische fluoride en koolstofdioxide (of één koolstoffragment) vrijkomen. Zodra HFIP gevormd is, wordt het snel geconjugeerd aan glucuronzuur en uitgescheiden via de urine.

Door de snelle en uitgebreide eliminatie van sevofluraan via de longen wordt de beschikbare hoeveelheid voor metabolisme tot een minimum beperkt. Het metabolisme van sevofluraan wordt niet geïnduceerd door barbituraten.

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 studies naar de toxiciteit bij ontwikkeling hebben geen teratogeen effect aangetoond. Bij concentraties onder het anesthesieniveau tijdens de perinatale fase is er een verlenging van de draagtijd vastgesteld bij ratten.

Een onderzoek bij mannelijke ratten heeft verminderde spermamotiliteit en -concentratie en verhoogde testiculaire degeneratie aangetoond na chronische blootstelling aan sevofluraan (1 inhalatie van MAC sevofluraan gedurende 7 of 14 dagen) in vergelijking met controles.

Gepubliceerde onderzoeken bij dieren (waaronder primaten) met doses die lichte tot matige anesthesie veroorzaken, tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de ontwikkelende hersenen, wat kan worden geassocieerd met langdurige cognitieve tekortkomingen. De klinische significantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

Uitgebreide *in-vitro*- en *in-vivo* mutageniteitsstudies 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 myocardische niet verergert. Dierstudies hebben aangetoond dat de lever- en nierdoorbloeding goed behouden blijven tijdens gebruik van sevofluraan.

Sevofluraan vermindert de cerebrale metabole waarde voor zuurstof ($CMRO_2$) op een manier die analoog is aan die van isofluraan. Een afname van ongeveer 50 % van de $CMRO_2$ is waargenomen bij concentraties in de buurt van 2,0 MAC. Dierstudies hebben aangetoond dat sevofluraan geen significant effect heeft op de cerebrale doorbloeding.

Effecten van sevofluraan op het centrale zenuwstelsel : Bij dieren onderdrukt sevofluraan de elektro-encefalografische (EEG) activiteit significant vergelijkbaar met even krachtige doses isofluraan. Er is geen bewijs 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.

Compound A : Compound A is een afbraakproduct van sevofluraan dat aangemaakt wordt na reactie met CO_2 -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.

In klinische studies bedroeg de hoogste Compound A-concentratie (met behulp van natronkalk als CO₂-absorbans in het circuit) 15 ppm bij kinderen en 32 ppm bij volwassenen. In systemen waar bariumhydroxidekalk gebruikt is als CO₂-absorbans, 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

In de klinische opstelling kan door direct contact met CO₂-absorbentia (natronkalk en bariumhydroxidekalk), sevofluraan afbreken waarbij lage concentraties van Compound A (pentafluorisopropenylfluoromethylether (PIFE)) en sporenhoeveelheden van Compound B (pentafluormethoxyisopropylfluoromethylether (PMFE)) aangemaakt worden. De interactie met CO₂-absorbentia geldt niet alleen voor sevofluraan. De aanmaak van afbraakproducten in het anesthesiecircuits volgt uit de extractie van het zuurproton in aanwezigheid van een sterke base (kaliumhydroxide (KOH) en/of natriumhydroxide (NaOH)), waarbij een alkeen (Compound A) gevormd wordt uit sevofluraan. De dosis hoeft niet te worden aangepast of gewijzigd in de klinische praktijk wanneer gesloten beademingssystemen gebruikt worden.

In tegenstelling tot natronkalk worden bij gebruik van bariumhydroxidekalk hogere Compound A-concentraties bereikt.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium flessen van 250 ml, aan de binnenzijde bekleed met een beschermende lak van epoxyfenolhars. De flessen worden gesloten met:

- plastic schroefdoppen met een polytetrafluoroethyleen (PTFE) laminaat binnenlaag of
- een sluiting waarin een gebogen ventiel werd geïntegreerd waarbij roestvrij staal, nylon, ethyleen-propyleen copolymeer (EPDM) en polyethyleen de componenten zijn die in contact komen met het product.

De verpakkingsgrootte is 1 en 6 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sevofluraan moet worden toegediend met een speciaal voor sevofluraan gekalibreerde verdamper. Vulling gebeurt rechtstreeks vanuit de fles via een geïntegreerd ventiel of, in het geval van flessen zonder geïntegreerd ventiel, met behulp van een geschikte adapter die specifiek ontworpen werd om op de

sevofluraanverdamper te passen. Uitsluitend verdamperen waarvan de verenigbaarheid met dit geneesmiddel aangetoond is, mogen worden gebruikt voor toediening. Sevofluraan blijkt afgebroken te worden in aanwezigheid van sterke lewiszuren die onder agressieve omstandigheden kunnen worden gevormd op metalen of glazen oppervlakken. Verdamperen die dergelijke sterke lewiszuren bevatten of deze kunnen vormen bij normaal gebruik, mogen niet worden gebruikt.

Koolstofdioxideabsorbentia mogen niet uitdrogen tijdens de toediening van inhalatieanesthetica. Indien uitdroging van het CO₂-absorbens vermoed wordt, moet het worden vervangen.

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

Baxter B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Nederland

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

RVG 32443

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 december 2005

Datum van laatste verlenging: 26 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 15 november 2023