

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sojourn 100% vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 100% (v/v) sevofluraan.

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 van alle leeftijden, waaronder ook voldragen pasgeborenen (zie rubriek 4.2 voor details over de leeftijd).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sevofluraan moet enkel worden toegediend door personen die opgeleid zijn voor het toedienen van algehele anesthesie. Voorzieningen voor het onderhouden van de luchtwegen, kunstmatige ventilatie, zuurstofverrijking en reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

Premedicatie moet geselecteerd worden op basis van de behoefte van de individuele patiënt en naar goeddunken van de anesthesist.

Inductie van anesthesie

De dosering moet gepersonaliseerd en getitreerd worden tot het gewenste effect, in overeenstemming met de leeftijd en klinische toestand van de patiënt.

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 twee minuten chirurgische anesthesie. Bij kinderen wordt chirurgische anesthesie doorgaans binnen twee minuten bereikt met geïnhaleerde concentraties tot 7% sevofluraan.

Bij hypovolemische, hypotone of verzwakte patiënten dient bijzondere voorzichtigheid te worden betracht bij het doseren en moeten er mogelijkheden zijn voor zuurstoftoevoer en reanimatie.

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.

Leeftijdsafhankelijkheid van MAC in sevofluraan		
Leeftijd(jaren)	Sevofluraan in zuurstof	Sevofluraan in 65% lachgas / 35% zuurstof *
< 3	3,3 tot 2,6%	2.0%
3 tot <5	2.5%	niet gemeten
5 tot 12	2.4%	niet gemeten
25	2.5%	1.4%
35	2.2%	1.2%
40	2.05%	1.1%
50	1.8%	0.98%
60	1.6%	0.87%
80	1.4%	0.70%

* bij kinderen: 60% lachgas / 40% zuurstof

Ontwaken

Na een anesthesie met sevofluraan ontwaken de patiënten meestal snel. Daaruit volgt dat ze sneller behoefte kunnen hebben aan een verlichting van hun postoperatieve pijn.

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 MAC-waarden voor pediatrische patiënten volgens leeftijd voor gebruik in zuurstof met of zonder gelijktijdig gebruik van distikstofoxide.

Nierinsufficiëntie

Gezien het beperkt aantal patiënten met nierinsufficiëntie (uitgangswaarde van serumcreatinine groter dan 133 µmol/liter) die werden bestudeerd, is de veiligheid van de toediening van sevofluraan in deze groep niet volledig vastgesteld. Daarom moet sevofluraan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Inhalatie. Sevofluraan moet toegediend worden via een gezichtsmasker of via een endotracheale tube. Sevofluraan moet worden geleverd via een verdampers die speciaal gecalibreerd is voor het gebruik met sevofluraan zodat de concentratie die wordt toegediend accuraat kan worden gecontroleerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sevofluraan of andere gehalogeneerde anesthetica (bv. voorgeschiedenis van leverfunctiestoornis, koorts of leukocytose met onbekende oorzaak na anesthesie met een van deze middelen).

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.

Patiënten met bekende of vermoedelijke genetische aanleg voor maligne hyperthermie. Patiënten voor wie algehele anesthesie gecontra-indiceerd is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle met sevofluraan geanesthetiseerde patiënten moeten constant worden gecontroleerd en gevolgd, waaronder elektrocardiogram (ecg), bloeddruk (BD), zuurstofverzadiging en maximale koolstofdioxideconcentratie aan het einde van de uitademing (end-tidal CO₂).

Sevofluraan veroorzaakt ademhalingsdepressie, die versterkt kan worden door narcotische premedicatie of andere stoffen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken. De ademhaling moet worden gecontroleerd en waar nodig bijgestaan.

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 geïnhaleerde sevofluraanconcentratie te verlagen.

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer de dosering wordt geselecteerd voor patiënten met hypovolemie, hypotensie of met een anderszins verstoorde hemodynamica, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte medicatie.

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

Bij patiënten met coronaire aandoeningen is het belangrijk dat een hemodynamische stabiliteit gehandhaafd wordt om myocardischemie 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 te helpen voorkomen bij patiënten met voorbestemming voor convulsies (zie rubriek 4.4).

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 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, in het bijzonder de duur van de blootstelling, de snelheid van de verse gasflow en de concentratie van sevofluraan, moeten in beschouwing genomen worden.

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 en ernstige postoperatieve leverdisfunctie of hepatitis met of zonder geelzucht.

Klinische beoordeling is noodzakelijk vooraleer 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 als anesthesie met intraveneuze geneesmiddelen of regionale anesthesie mogelijk is (zie rubriek 4.8).

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

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

Sevofluraan moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis. Sevofluraan kan, net zoals andere gehalogeneerde anesthetica, hoest veroorzaken tijdens de inductie.

Er zijn geïsoleerde meldingen van QT-verlenging, zeer zelden geassocieerd met torsade de pointes (in uitzonderlijke gevallen fataal). Daarom dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij daarvoor gevoelige patiënten.

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, aritmieën 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 behandeling in te stellen. In een latere fase kan nierfalen optreden en de urineproductie moet worden opgevolgd en indien mogelijk 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.

Perioperatieve hyperkaliëmie

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 myoglobulinurie. Ondanks de gelijkenis 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

Tijdens het gebruik van sevofluraan in combinatie met uitgedroogde absorberende kalk, 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 de fles met de CO₂-absorberende kalk.

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, koolstofmonoxide en Compounds 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 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.

Als 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).

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 geneesmiddelen 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

De MAC van sevofluraan daalt 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).

Neuromusculaire blokkers

Sevofluraan heeft 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 het 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: voor endotracheale intubatie mag de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia niet worden verlaagd. Tijdens onderhoud van anesthesie moet de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia waarschijnlijk lager zijn dan deze 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.

Bètablokkers

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

Epinefrine/adrenaline

Sevofluraan en isofluraan veroorzaken een gelijkaardige sensitiviteit van het myocard op het aritmogeen 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.

MAO-remmers

Met niet-selectieve MAO-remmers bestaat er een risico op intraoperatieve collaps tijdens chirurgie. Het wordt aanbevolen om de behandeling twee weken voorafgaand aan de operatie te voltooien.

Isoniazid

Interacties (risico op versterking van de hepatotoxische effecten van isoniazide metabolieten) zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van isoniazide en gehalogeneerde inhalatie-anesthetica en kunnen niet worden uitgesloten met sevofluraan.

In de meeste gevallen is er geen reden om de behandeling met andere vitale geneesmiddelen stop te zetten voorafgaand aan algehele anesthesie. Het is voldoende als de anesthesioloog hierover wordt geïnformeerd.

Calciumantagonisten

Sevofluraan kan leiden tot duidelijke hypotensie bij patiënten die worden behandeld met calciumkanaalblokkers, vooral dihydropyridinederivaten.

Vanwege het risico op een additief negatief inotropisch effect, dienen calciumantagonisten alleen met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met inhalatie-anesthetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Reproductiestudies bij ratten en konijnen met doseringen tot 1 MAC hebben geen bewijs geleverd van schade aan de foetus door sevofluraan. Er zijn geen toereikende en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen; daarom mag sevofluraan enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap wanneer dit duidelijk noodzakelijk is.

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 verlossing 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 omzichtigheid gebeuren.

Vruchtbaarheid

Dierenonderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond. Er zijn aanwijzingen van een afgenomen vruchtbaarheid en implantatiesnelheid volgend op de herhaalde toediening van anesthetische doses (zie rubriek 5.3).

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

Sevofluraan kan leiden tot dosisafhankelijke cardio-circulatoire depressie. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig en van voorbijgaande aard. Misselijkheid, braken en delirium – 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 ($< 1/10.000$)

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” (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). 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.

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
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperkaliëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Agitatie
	Soms	Verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Somnolentie Duizeligheid Hoofdpijn
	Niet bekend	Convulsie ^{2,3} Dystonie Intracraniale druk verhoogd
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Bradycardie
	Vaak	Tachycardie Atrioventriculair blok volledig, Aritmieën (waaronder ventriculaire aritmieën), atriumfibrillatie,



Soms



	Niet bekend	extrasystole (ventriculair, supraventriculair, bigeminus) Hartstilstand ⁴ Ventrikel fibrilleren Torsades de pointes Ventriculaire tachycardie Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten
	Vaak	Luchtwegaandoening Onderdrukte ademhaling Laryngospasme
	Soms	Luchtwegobstructie Apneu Astma
	Niet bekend	Hypoxie Bronchospasme Dyspneu ¹ Piepen ¹ Inhouding van adem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Speekselhypersecretie Pancreatitis
	Niet bekend	
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis ^{1,2} Leverfalen ^{1,2} Levernecrose ^{1,2} Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Contactdermatitis ¹ Pruritus Rash ¹ Zwelling aangezicht ¹ Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierrigiditeit
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Tubulo-interstitiële nefritis
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 sevofluraan⁵. Af en toe zijn met sevofluraan en referentiemiddelen gevallen gemeld van tijdelijke veranderingen in leverfunctietestwaarden.

Andere nadelige effecten

In zeer zeldzame gevallen kunnen krampachtige bewegingen optreden na anesthesie met sevofluraan. Dergelijke voorvallen waren van korte duur en er waren geen tekenen van ziekte tijdens herstel van anesthesie of na een operatie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens en na anesthesie met sevofluraan kunnen tijdelijke stijgingen van anorganische fluoridegehaltenes 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 gehaltenes 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, dyspneu, 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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tot de symptomen van overdosering behoren ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie.

In 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 categorie: algehele anesthetica; gehalogeneerde koolwaterstoffen.

ATC-code: N01AB08

Sevofluraan is een gehalogeneerd methylopropylether inhalatieanestheticum 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

Sevofluraan kan een daling van de bloeddruk veroorzaken die afhankelijk is van de concentratie. 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 of het zenuwstelsel

Bij patiënten met een normale intercraniale druk (ICD) had sevofluraan een minimaal effect op de ICD en behield de CO₂ reactiviteit.

De veiligheid van sevofluraan werd niet onderzocht bij patiënten met een toegenomen ICD.

Sevofluraan moet met voorzichtigheid in combinatie met ICD-reducerende manoeuvres, zoals hyperventilatie, worden toegediend bij patiënten die risico lopen op een verhoging van de ICD.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De lage oplosbaarheid van sevofluraan in bloed zou moeten leiden tot alveolaire concentraties die snel toenemen tijdens de inductie en snel afnemen na de beëindiging van de anesthesie.

Bij mensen wordt minder dan 5 % geabsorbeerd sevofluraan gemetaboliseerd. De snelle en uitgebreide eliminatie van sevofluraan via de longen minimaliseert de hoeveelheid anestheticum die beschikbaar is voor matabolisatie. Sevofluraan wordt gedefluoreerd via cytochroom P450(CYP)2E1 resulterend in de productie van hexafluorisopropanol (HFIP), waarbij anorganische fluoride en koolstofdioxide (of één koolstoffragment) vrijkomen. HFIP wordt dan snel geconjugeerd aan glucuronzuur en uitgescheiden via de urine.

Het metabolisme van sevofluraan kan toenemen door gekende CYP2E1-inductoren (bijv. isoniazide en alcohol), maar het is niet induceerbaar door barbituraten. Voorbijgaande verhogingen van serum anorganische fluorideniveaus kunnen optreden tijdens en na anesthesie met sevofluraan. In het algemeen piekt de concentratie van anorganisch fluoride binnen 2 uur na het einde van sevofluraanesthesie en keert deze binnen 48 uur terug naar pre-operatieve niveaus.

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

Acute en subchronische toxiciteit

Preklinische gegevens over acute en subchronische toxiciteit van sevofluraan tonen aan dat het een dosisafhankelijke depressie van de ademhaling en van het cardiovasculaire systeem opwekt, zonder dat dit leidt tot een specifieke orgaantoxiciteit. Bij apen werd een lichte, omkeerbare toename van leverenzymen waargenomen na herhaalde toediening. Tips voor nefrotoxiciteit van sevofluraan-afbraakproducten werden in specifieke onderzoeken geëvalueerd (zie hieronder).

Reproductieonderzoek en ontwikkelingstoxiciteit

Bij maternale toxische doses werd een verlaagd gewicht, vertraagde ossificatie en een verhoogd

voorkomen van kleine skeletafwijkingen waargenomen in de nakomelingen van ratten. Er zijn geen teratogene effecten opgetreden. Er zijn aanwijzingen voor een verminderde vruchtbaarheid en implantatiesnelheid bij ratten na herhaalde toediening van anesthesiedoses.

Gepubliceerde studies bij dieren (inclusief primaten) bij doses die leiden tot lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen dat kan worden geassocieerd met langdurige cognitieve deficiënties. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

Mutageniciteit/carcinogeniteit

Uitgebreide in vitro en in vivo studies met sevofluraan naar mutageniteit leverden negatieve resultaten op. Carcinogeniteitsstudies zijn niet beschikbaar.

Compound A

In Wistar-ratten bedroeg de LC50 van Compound A, een afbraakproduct van sevofluraan dat wordt gevormd in CO₂-absorptiemiddelen, 1050 tot 1090 ppm na een blootstelling van 1 uur en 400 tot 420 ppm na een blootstelling van 3 uur. In een chronisch onderzoek van acht weken (24 blootstellingen gedurende elk 3 uur) waren er geen toxicologische bevindingen naast een gewichtsvermindering bij vrouwelijke ratten.

In een verder onderzoek met Wistar-ratten waren er aanwijzingen voor nefrotoxiciteit na een blootstelling van 6 tot 12 uur bij 25 tot 50 ppm.

In Sprague-Dawley-ratten bedroeg de drempelwaarde voor omkeerbare veranderingen van parameters van de nierfunctie (bijvoorbeeld bloedureumwaarden, creatinine, glucose) 114 ppm. Alle histomorfologische veranderingen waren omkeerbaar.

Omdat de absorptie van geïnhaleerde verbindingen aanzienlijk hoger is bij kleine knaagdieren dan bij mensen, worden meestal hogere niveaus van de geneesmiddelsubstantie of Compound A (pentafluorisopropenylfluormethylether, PIFE) verwacht. De activiteit van β -lyase, een sleutelenzym dat betrokken is bij de nefrotoxiciteit van haloalkenen, is 10 keer hoger bij kleine knaagdieren dan bij mensen.

Concentraties van Compound A nemen gewoonlijk toe met toenemende absorptietemperatuur en sevofluraanconcentratie en ook na vermindering van instroom van verse lucht. In klinische onderzoeken bedroeg de hoogste concentratie van Compound A (bij gebruik van natriumcarbonaat als CO₂-absorptiemiddelen in het circuit) 15 ppm bij kinderen en 32 ppm bij volwassenen. Concentraties tot 61 ppm zijn echter gemeten in systemen die bariumkalk gebruiken als CO₂-absorptiemiddelen. De drempelwaarde voor toxiciteit bij mensen is niet bekend. Hoewel de ervaring met low-flow anesthesie nog steeds beperkt is, is er tot nu toe geen aanwijzing voor een verstoring van de nierfunctie veroorzaakt door Compound A.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de klinische opstelling kan sevofluraan afbreken door direct contact met CO₂-absorbentia (natronkalk en bariumhydroxidekalk), waarbij lage concentraties van Compound A (pentafluorisopropenylfluoromethylether (PIFE)) en sporenhoeveelheden van Compound B (pentafluormethoxyisopropylfluoromethylether (PMFE)) aangemaakt worden.

De productie van afbraakmiddelen in het anesthesiecircuït is het gevolg van de extractie van het zure proton in aanwezigheid van een sterke base (kaliumhydroxide (KOH) en / of natriumhydroxide (NaOH)) die een alkeen (Compound A) vormt uit sevofluraan.

Hogere niveaus van Compound A worden verkregen bij gebruik van bariumhydroxidekalk in plaats van sodakalk.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Houd de flessen goed gesloten. Bewaar rechtop.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type III, 250 ml amberkleurige glazen flessen (met of zonder een externe PVC-coating). De flessen zijn voorzien van een LDPE geelkleurige kraag en afgesloten met een tweecomponenten schroefdop (fenolafdekking met LDPE voering).

Type III, 250 ml amberkleurige glazen flessen (met of zonder een externe PVC-coating) met een multicomponenten schroefdop (HDPE, ethyleen-propyleen-dieenrubber (EPDM) o-ringen / pakkingen en roestvrijstalen veer) bevestigd aan de fles met een aluminium krimpring.

Verpakkingen met 1 en 6 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (begane grond),
2252 TR, Voorschoten
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE549706

BE549715

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2019

Datum van laatste verlenging: 05 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026