

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp Sevofluraan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sevofluraan Cadiusun en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sevofluraan Cadiusun en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Sevofluraan Cadiusun is sevofluraan. Dit is een middel voor volledige narcose (algemeen anestheticum), dat wordt gebruikt voor chirurgische ingrepen en andere behandelingen.

Dit middel behoort tot een groep geneesmiddelen die algemene anesthetica worden genoemd. Algemene anesthetica verlagen tijdelijk de activiteit van het centrale zenuwstelsel van het lichaam. Hierdoor voelt u helemaal niets meer en verliest u het bewustzijn, waardoor een operatie pijnloos kan verlopen. Dit middel is een heldere, kleurloze en vluchtige vloeistof, waarvan een gas wordt gemaakt door middel van een speciale anesthesiemachine (verdampert). Een mengsel van dit gas en zuurstof ademt u in (inhaleren). Hiermee worden volwassenen en kinderen in een diepe pijnloze slaap gebracht en gehouden (volledige narcose, ofwel algemene anesthesie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Dit middel mag uitsluitend worden toegediend door een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die door of onder toezicht van een anesthesist is geleerd hoe middelen voor volledige narcose moeten worden toegediend.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel of andere soortgelijke anesthetica;
- U of iemand in uw familie heeft een verhoogde kans om tijdens anesthesie een aandoening te krijgen die maligne hyperthermie heet (snelle stijging van de lichaamstemperatuur en erge samentrekkingen van de spieren).

- Bij eerdere anesthesie met dit middel of een soortgelijk middel reageerde u daar niet goed op; u kreeg bijvoorbeeld leverproblemen (bijvoorbeeld geelzucht: geel worden van de huid of oogwit), koorts of problemen met uw bloed.
- U heeft ooit een afwijking van het hartritme gehad die ‘verlengde QT-tijd’ wordt genoemd. Dit wordt gemeten met een hartfilmpje (ECG). Of u heeft ooit een hartritmestoornis gehad, die kan leiden tot plotse hartdood. Dit wordt Torsade de Pointes genoemd en kan in verband worden gebracht met een verlengde QT-tijd. Het is bekend dat dit in sommige gevallen door sevofluraan wordt veroorzaakt.
- U bent vatbaar voor, of u loopt risico op, epileptische aanvallen (insulten).
- U heeft een erfelijke stofwisselingsziekte die mitochondriële ziekte genoemd wordt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Informeer uw arts voordat u dit middel gebruikt, als u:

- eerder al een inhalatie-anestheticum heeft gekregen, vooral wanneer u dit in een korte periode vaker dan één keer heeft gekregen (herhaald gebruik);
- een lage bloeddruk heeft;
- hypovolemisch (lager bloedvolume) of lichamelijk zwak bent;
- minder goed werkende nieren heeft;
- zwanger bent of borstvoeding geeft;
- een ziekte van uw kransslagader heeft;
- een verhoogde druk in de schedel (intracraniale druk) heeft, bijvoorbeeld door hoofdletsel of een hersentumor;
- leverproblemen heeft of heeft gehad, bijvoorbeeld hepatitis (ontstoken lever) of geel worden van uw huid of oogwit (geelzucht);
- wordt behandeld met een geneesmiddel dat mogelijk leverproblemen veroorzaakt;
- convulsies (toevallen) heeft of een risico heeft om die te krijgen;
- aan een neuromusculaire ziekte lijdt, vooral de zogeheten ziekte van Duchenne;
- aan een ziekte lijdt die niet met uw operatie te maken heeft, in het bijzonder nier- of hartproblemen, lage bloeddruk, ernstige hoofdpijn, misselijkheid of braken of de ziekte van Pompe bij kinderen.

Als u maligne hyperthermie krijgt (een plotselinge, gevaarlijk sterke stijging van de lichaamstemperatuur tijdens of kort na de operatie), dan zal uw anesthesist (arts) stoppen met het toedienen van dit middel en krijgt u een geneesmiddel (dantroleen) om de maligne hyperthermie te behandelen. Daarnaast krijgt u andere, ondersteunende therapie. Het komt echter zelden voor dat iemand deze aandoening krijgt en de verwachting is ook dat u die niet krijgt.

Bij gevoelige patiënten kunnen medicijnen die de patiënt verdoven door middel van inademen (inhalatie-anesthetica) een verhoogde metabole toestand van de skeletspieren veroorzaken. De spieren hebben dan meer zuurstof nodig omdat er te veel koolzuur in het bloed zit (hypercapnie). In dat geval kunt u last krijgen van spierstijfheid, versnelde hartslag (tachycardie), versnelde ademhaling (tachypneu), blauwe verkleuring van de lippen, tong, huid en slijmvliezen (cyanose), hartritmestoornissen (aritmie) en/of instabiele bloeddruk.

Als iets van het bovenstaande op u van toepassing is, vertel het dan uw arts of apotheker. Mogelijk moet u zorgvuldig onderzocht worden en moet uw behandeling worden veranderd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sevofluraan Cadiusun nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is vooral belangrijk als u een of meerdere van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amfetaminen (stimulerende middelen); voor de behandeling van ADHD (aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis) of narcolepsie (slaapziekte);
- geneesmiddelen die het hart beïnvloeden zoals adrenaline of epinefrine;
- isoprenaline ;
- bètablokkers of een geneesmiddel met de naam verapamil (wordt gebruikt om hoge bloeddruk en bepaalde hartaandoeningen te behandelen);
- alcohol;
- barbituraat (middel dat slaap of verdoving geeft of rustig maakt);
- isoniazide (een antibioticum voor de behandeling van tuberculose);
- sint-janskruid (een kruidenmiddel dat wordt gebruikt tegen depressie);
- middelen tegen abnormale ophoping van vocht (efedrine);
- kalmerende middelen (benzodiazepinens, bijv. diazepam, lorazepam): Dit zijn kalmerende middelen, met een rustgevende werking. Deze medicijnen worden gebruikt als u zich nerveus voelt, bijvoorbeeld voor een operatie);
- sterke pijnstillers als morfine en codeïne;
- niet-selectieve monoamine-oxidase (MAO-remmers) (een soort antidepressiva)
- spierverslappers (Niet-depolariserende bijv. vecuronium, pancuronium, atracurium en depolariserend bijv. succinylcholine): deze medicijnen worden gegeven tijdens volledige narcose om uw spieren te ontspannen;
- andere anesthetica, bijvoorbeeld lachgas, propofol, opioïden (bijvoorbeeld alfentanil en sufentanil), omdat dit middel mogelijk invloed heeft op de manier waarop deze middelen werken als ze tegelijkertijd met dit middel worden gebruikt.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u andere medicijnen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, ook medicijnen waarvoor u geen recept nodig heeft. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen, vitamines en mineralen.

Waarom moet u letten met eten en drinken?

Sevofluraan Cadiusun is een medicijn om u in te slaap te brengen en te houden wanneer u wordt geopereerd. U moet uw arts, chirurg of anesthesist vragen wanneer en wat u mag eten en drinken als u weer wakker bent.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. U mag dit middel niet krijgen als u zwanger bent, behalve wanneer het van essentieel belang is dat u het middel wel krijgt.

Het gebruik van dit middel heeft mogelijk tot gevolg dat er meer bloedverlies optreedt na een operatie aan de baarmoeder. Dit middel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven omdat niet bekend is of dit middel na anesthesie aanwezig is in moedermelk. Daarom wordt geadviseerd de eerste 48 uur na toediening van sevofluraan geen borstvoeding te geven en in deze periode afgekolfde melk weg te gooien.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sevofluraan Cadiusun beïnvloedt uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen in erge mate. Rijd geen auto en gebruik geen machines tot uw arts u verteld dat het veilig is. Een anestheticum kan uw alertheid gedurende enkele dagen beïnvloeden. Dat kan van invloed zijn op uw vermogen om taken uit te voeren waarvoor mentale alertheid vereist is.

Vraag uw anesthesist wanneer u weer veilig een voertuig kunt besturen of machines kunt bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel wordt **altijd** door een hiervoor opgeleide anesthesist in een ziekenhuis toegediend. De anesthesist beslist hoeveel van dit middel u nodig heeft en wanneer het moet worden gegeven.

In slaap brengen aan het begin van anesthesie

De vloeistof van dit middel wordt in een verdamper omgevormd tot dit geneesmiddel. De verdamper is speciaal bestemd voor gebruik met dit geneesmiddel. Om u in slaap te brengen, wordt u mogelijk gevraagd om dit middel via een masker in te ademen. In de meeste gevallen krijgt u echter eerst een injectie met ander anestheticum om u in slaap te brengen voordat u dit middel krijgt.

In slaap houden tijdens anesthesie

Onder toezicht van de anesthesist blijft u tijdens de operatie dit middel via een masker inademen.

Ontwaken na anesthesie

Zodra de anesthesist u dit middel niet meer laat inademen, wordt u binnen een paar minuten wakker. Vooral kinderen kunnen rusteloos zijn als ze wakker worden. Jonge kinderen onder de zes jaar hebben meer kans op acute verwardheid (delier) bij het ontwaken uit de anesthesie. Bovendien hebben kinderen jonger dan zes jaar meer kans op agitatie/angst bij het ontwaken uit de narcose. Vraag uw arts of anesthesist om extra pijnverlichting als dat nodig is.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Dit middel wordt u toegediend door een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en het is niet waarschijnlijk dat u te veel van dit middel krijgt. Mocht u toch te veel van dit middel toegediend krijgen, dan neemt uw anesthesist de maatregelen die nodig zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw anesthesist, arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen zowel tijdens als na uw operatie optreden.

Erge zeldzame bijwerkingen (kunnen levensbedreigend zijn):

- anafylaxe en anafylactische reacties. Dit zijn allergische reacties die snel optreden en levensbedreigend kunnen zijn (zie niet bekende bijwerkingen voor meer informatie).

De volgende bijwerkingen van dit middel zijn ernstig en zullen worden behandeld door uw chirurg of anesthesist, indien nodig tijdens de operatie. Als een van deze bijwerkingen krijgt na uw operatie, roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, meld dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met zwelling van het gezicht, de tong en de keel en

ademhalingsmoeilijkheden.

- een snelle stijging van de lichaamstemperatuur (maligne hypothermie), die mogelijk opname op de intensive care vereist en mogelijk fataal is. Deze aandoening komt mogelijk in de familie voor.
- verhoogde kaliumspiegel in het bloed (hyperkaliëmie), wat mogelijk hartritme stoornissen tot gevolg heeft en fataal kan zijn bij kinderen in de periode na de operatie. Dit is gezien bij patiënten met een neuromusculaire ziekte, met name de ziekte van Duchenne.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, meld dat dan aan uw arts of verpleegkundige:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- rusteloosheid (agitatie) bij kinderen
- langzame hartslag (bradycardie)
- lage bloeddruk
- hoesten
- misselijkheid en braken.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- hoofdpijn
- sufheid
- duizeligheid
- snelle hartslag
- verhoogde bloeddruk
- ademhalingsstoornis
- verstopte luchtpijp
- langzame en oppervlakkige ademhaling
- keelkrampen, ademhalingsproblemen
- verhoogde speekselproductie
- daling van lichaamstemperatuur (hypothermie), koude rillingen;
- koorts
- afwijkende bloedsuikerspiegel, afwijkende uitslag van leverfunctietest of afwijkend aantal witte bloedcellen
- verhoogde fluorideconcentratie in het bloed.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- verwardheid
- afwijkend hartritme en afwijkende slagen van het hart
- AV-blokkade (een stoornis van de elektrische geleiding van het hart)
- stoppen met ademen, lage zuurstofspiegel, vocht in de longen
- vasthouden van urine, glucose in de urine
- verhoogde bloedcreatininespiegel (een indicatie van slechte nierfunctie, opgespoord met een bloedonderzoek). Creatinine is een afvalproduct van de spieren en wordt door de nieren verwijderd uit het bloed.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- astma
- Allergische reacties, zoals: uitslag, roodheid van de huid, netelroos (urticaria), jeuk, gezwollen oogleden, ademhalingsproblemen, anafylaxie en anafylactoïde reacties. Deze allergische reacties treden snel op en kunnen levensbedreigend zijn. Klachten bij anafylaxie zijn: zwelling van de huid van het gezicht, de ledematen, lippen, tong of keel (angio-oedeem), ademhalingsproblemen, lage

- bloeddruk, netelroos (urticaria).
- epilepsieachtige aanvallen (insult)
- plotselinge spiertrekkingen
- hartstilstand
- verkramping van de luchtwegen
- moeite met ademen of piepende ademhaling
- inhouden van adem
- kortademigheid
- verminderde leverfunctie of hepatitis (leverontsteking), gekenmerkt door bijvoorbeeld verlies van eetlust, koorts, misselijkheid, braken, last van de onderbuik, geelzucht en donkere urine.
- gevaarlijk hoge koorts
- last van de borst
- verhoging van de druk op de hersenen
- onregelmatige hartslag of hartkloppingen
- ontsteking van de alvleesklier
- meer kalium in het bloed, vastgesteld door middel van bloedonderzoek
- spierstijfheid
- ontsteking van de nieren (klachten kunnen zijn: koorts, verwardheid of slaperigheid, huiduitslag, zwelling, meer of minder urine dan normaal, en bloed in de urine)
- zwelling

Soms worden insulten (aanvallen van epilepsie) waargenomen. Deze kunnen optreden bij toediening van dit middel of tot maximaal een dag daarna tijdens het bijkomen. Insulten treden vooral op bij kinderen en jongeren.

Bij kinderen met de ziekte van Pompe (erfelijke stofwisselingsziekte) die sevofluraan krijgen, kan vertraging van de hartslag optreden.

Het fluoridegehalte in het bloed kan tijdens en onmiddellijk na anesthesie een beetje stijgen, maar dit wordt niet als schadelijk beschouwd en het gehalte wordt snel weer normaal.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de fles en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is sevofluraan 100%. Dit middel bevat geen hulpstoffen.

Hoe ziet Sevofluraan Cadiusun eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sevofluraan Cadiusun is een heldere, kleurloze, vluchtige vloeistof.

Sevofluraan Cadiusun is verkrijgbaar in flessen van 250 ml, gemaakt van geelbruin type III-glas met een gele kraag om de hals, afgesloten met een zwarte dop (poly-seal) en verzegeld met een PET-film.

Het verpakte product wordt geleverd in dozen van 6 flessen.

In het register ingeschreven onder:

Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp RVG 113725

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27
47877 Willich
Duitsland

Fabrikant

Pharmadox Healthcare Ltd
KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000
Malta

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Nederland: Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp
Spanje: Sevoflurano Cadiusun 100% Líquido para inhalación del vapor EFG

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd maart 2023.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sevofluraan 100%.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Geen

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp

Heldere, kleurloze, vluchtige vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inductie en onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen en 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 verdamper zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden geregeld. De MAC-waarden (minimale alveolaire concentratie) voor sevofluraan nemen af naarmate de patiënt ouder is en wanneer lachgas toegevoegd wordt. De dosering dient per patiënt te worden aangepast en te worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt, op basis van leeftijd en klinische toestand. In de onderstaande tabel staan de gemiddelde MAC-waarden voor de verschillende leeftijdsgroepen vermeld.

| MAC-waarden voor volwassenen en 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 lachgas (N₂O), waarbij de sevofluraanconcentratie in stapjes van 0,5 - 1,0% wordt opgevoerd tot maximaal 8% bij volwassenen en kinderen totdat de gewenste anesthesiediepte is bereikt.

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

Onderhoud van de anesthesie:

Chirurgische anesthesieniveaus kunnen worden gehandhaafd door inademing van 0,5 - 3% sevofluraan in O₂ met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas.

Ontwaken:

De tijd tot ontwaken is over het algemeen kort na sevofluraan-anesthesie. Daarom hebben patiënten mogelijk vroege post-operatieve pijnverlichting nodig.

Zoals ook voor andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica geldt, dient bij herhaald gebruik van sevofluraan binnen een korte tijdsduur altijd voorzichtigheid te worden betracht.

Ouderen:

De MAC-waarde daalt naarmate de leeftijd toeneemt. De gemiddelde concentratie sevofluraan die nodig is om de MAC-waarde te bereiken bij iemand die 80 jaar oud is, is ongeveer 50% van de concentratie die nodig is voor een 20-jarige (zie bovenstaande tabel "Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan").

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). Post-operatieve monitoring van de nierfunctie wordt aangeraden bij nierpatiënten.

Wijze van toediening:

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie en ademhalingsdepressie nemen toe naarmate de anesthesie dieper wordt.

Sevofluraan mag uitsluitend worden toegediend door personen die zijn opgeleid in het toedienen van algehele anesthesie.

Voorzieningen voor de handhaving van open luchtwegen, kunstmatige beademing, verrijking met zuurstof en reanimatie moeten onmiddellijk voorhanden zijn. Alle patiënten die met sevofluraan onder narcose worden gebracht, moeten constant worden gecontroleerd, met inbegrip van elektrocardiogram (ECG), bloeddruk, zuurstofverzadiging maximale kooldioxide aan het eind van de uitademing (*end-tidal* CO₂).

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

Delier (verwardheid) bij het ontwaken, komt ongeveer 2-3 keer vaker voor bij jonge kinderen onder de zes jaar dan bij volwassenen. Agitatie bij het ontwaken uit de anesthesie bij jonge kinderen is vaker gemeld bij anesthetica met een korte ontwakingsduur zoals sevofluraan in vergelijking met sommige andere anesthetica met een langere ontwaakduur, zoals propofol en halothaan.

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

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

Bij patiënten die risico lopen op verhoogde intracraniale druk moet sevofluraan voorzichtig worden toegediend in combinatie met technieken die de intracraniale druk verlagen (zoals hyperventilatie).

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

Maligne hyperthermie

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

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

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zelden voorkomende gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij 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 serumcreatin kinaseconcentratie en myoglobulinurie. 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 risicoklinisch worden geëvalueerd. Bij patiënten met leverschade, geelzucht, onverklaarde koorts of eosinofilie na toediening van andere inhalatie-anesthetica, wordt aanbevolen toediening van sevofluraan te vermijden indien anesthesie met intraveneuze geneesmiddelen of regionale anesthesie mogelijk is (zie rubriek 4.3 en 4.8). Patiënten die binnen een relatief korte tijdspanne herhaaldelijk worden blootgesteld aan gehalogeneerde koolwaterstoffen, waaronder sevofluraan, hebben mogelijk een verhoogd risico van leverschade.

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

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

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

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

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

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

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

Mogelijke interacties met CO₂-absorbentia:

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

Afbraakproducten van sevofluraan werden waargenomen in het ademhalingscircuit van een experimentele anesthesiemachine die gedurende lange tijd (2 uur) uitgedroogde CO₂-absorbentia en maximumsevofluraanconcentraties (8%) gebruikte. De in het anesthesie-ademhalingscircuit (met natriumhydroxide bevattende absorbentia) waargenomen concentratie formaldehyde kwam overeen met

concentraties waarvan bekend is dat die lichte ademhalingsirritatie kunnen veroorzaken. De klinische relevantie van de afbraakproducten die werden waargenomen in dit extreme experimentele model is niet bekend.

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

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

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

Hoewel herstel van het bewustzijn na toediening van sevofluraan gewoonlijk binnen enkele minuten optreedt, is de invloed op de intellectuele eigenschappen gedurende 2 tot 3 dagen na de anesthesie niet onderzocht. Zoals ook met andere anesthetica kan voorkomen, kunnen kleine stemmingsveranderingen gedurende een aantal dagen na toediening aanhouden. Patiënten moet geadviseerd worden dat het uitvoeren van handelingen die oplettendheid vereisen, bijvoorbeeld het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, tijdelijk verminderd kunnen zijn na algehele anesthesie (zie rubriek 4.7).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

De MAC-waarden voor sevofluraan nemen af bij toevoeging van distikstofoxide, zoals aangegeven in de tabel 'MAC-waarden voor volwassenen en 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.

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

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

Sevofluraan versterkt mogelijk de negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten van bètablokkers (doorblokkering van cardiovasculaire compensatiemechanismen).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd tegen het onderbreken van het gebruik van bètablokkers en een abrupte onderbreking hiervan moet in ieder geval worden vermeden. De anesthesist moet ingelicht worden over de behandeling met bètablokkers.

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

De dosering van adrenaline en noradrenaline voor lokale hemostase via subcutane of gingivale injecties dient te worden beperkt tot, bijvoorbeeld, 0,1 mg epinefrine binnen 10 minuten of 0,3 mg binnen één uur bij volwassenen. Parenterale toediening van adrenaline en noradrenaline wordt afgeraden.

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

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

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

Voor sevofluraan is aangetoond dat het veilig en effectief is wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met verschillende middelen die in de chirurgie regelmatig gebruikt worden, zoals geneesmiddelen die werken op het centraal zenuwstelsel, geneesmiddelen die werken op het autonome zenuwstelsel, skeletspierrelaxantia, anti-infectieuze middelen waaronder aminoglycosiden, hormonen en synthetische substituten, bloedproducten en cardiovasculaire geneesmiddelen, waaronder adrenaline.

Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische effecten van isoniazide versterken. Vanwege de mogelijke inductie van metabolisme dient de behandeling met isoniazide 1 week voor de operatie te worden stopgezet en pas 15 dagen na de operatie te worden hervat.

Sint-janskruid

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

Calciumantagonisten

Het optreden van een atrioventriculaire geleidingsstoornis werd waargenomen bij gelijktijdige behandeling met verapamil en sevofluraan.

In patiënten die met calciumantagonisten behandeld worden, vooral bij dihydropyridine derivaten, kan sevofluraan leiden tot merkbare hypotensie. Voorzichtigheid is geboden bij calciumantagonisten die gelijktijdig worden gebruikt met inhalatie-anesthetica wegens het risico op additieve negatieve inotrope effecten.

Vasodilatoren

Sevofluraan heeft een vaatverwijdende werking. Derhalve kan het bloeddrukverlagende effect van vaatverwijdende geneesmiddelen worden versterkt.

Narcotische analgetica

De werking van sevofluraan kan worden versterkt door narcotische analgetica.

Neuromusculaire blokkade middelen

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

Het verlagen van de dosering van niet-depolariserende spierrelaxantia tijdens de inductie van de anesthesie kan resulteren in een vertraagd begin van de condities die geschikt zijn voor endotracheale intubatie of inadequate spierrelaxatie, omdat de potentiering van neuromusculair blokkerende middelen een paar minuten na het begin van de toediening van sevofluraan wordt waargenomen. De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia kan worden geantagoneerd met neostigmine.

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

Bij gebruik ter supplementatie van alfentanil-N₂O anesthesie, versterkt sevofluraan neuromusculaire blokkade geïnduceerd door pancuronium, vecuronium of atracurium. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van de polariserende neuromusculaire blokkade is niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine met inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met hartaritmieën en overlijden van pediatrische patiënten in de postoperatieve fase als gevolg van een verhoging van kaliumspiegels in het serum.

Barbituraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Bevalling

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Zoals ook voor andere middelen geldt, moeten patiënten ervan op de hoogte worden gebracht dat activiteiten die geestelijke alertheid vereisen, zoals het bedienen van gevaarlijke machines, tot enige tijd na de algehele anesthesie mogelijk minder goed verricht kunnen worden.

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

Alle reacties, die op zijn minst mogelijk gerelateerd kunnen zijn aan sevofluraan, uit klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring, zijn weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaan klasse, in de tabel hieronder. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (> 1/10); Vaak (< 1/100, < 1/10); Soms (> 1/1.000, < 1/100); Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000); Zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Postmarketing

Vrijwillig gemelde bijwerkingen kwamen voor bij een populatie die aan een onbekende hoeveelheid sevofluraan was blootgesteld. Het is daarom niet mogelijk om de exacte incidentie van de bijwerkingen vast te stellen en de frequentie is "niet bekend". Het type, de ernst en de frequentie van bijwerkingen bij patiënten die sevofluraan gebruiken zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij patiënten die vergelijkbare geneesmiddelen gebruiken.

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

| Bijwerkingen van Sevofluraan uit klinisch onderzoek en uit post-marketing ervaring | | |
|---|-------------------|---------------------------|
| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Soms | Leukopenie Leukocytose |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak | Agitatie |
| | Soms | Verwardheid |

| | | |
|--|-------------|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Slaperigheid Duizeligheid Hoofdpijn Convulsie ^{2,3} |
| | niet bekend | Dystonie Verhoogde intracranieële druk |
| Hartaandoeningen | Zeer vaak | Bradycardie |
| | Vaak | Tachycardie |
| | Soms | Volledig atrioventriculair blok Cardiale aritmieën (waaronder ventriculaire aritmieën) Atriumfibrillatie Aritmie Ventriculaire extrasystolen |
| | niet bekend | Supraventriculaire extrasystolen Extrasystolen (ventriculair, supraventriculair , bigeminie- gekoppeld) Hartstilstand ⁴ Ventrikelfibrilleren, Torsade des pointes Ventriculaire tachycardie, Elektrocardiogram QT verlengd |
| Bloedvataandoeningen | Zeer vaak | Hypotensie |
| | Vaak | Hypertensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer vaak | Hoesten |
| | Vaak | Ademhalingsstoornis Ademhalingsdepressie Laryngospasme Luchtwegobstructie |
| | Soms | Longoedeem |
| | niet bekend | Apneu Hypoxie Astma Bronchospasme Dyspneu ¹ Piepende ademhaling ¹ Apneu |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak | Misselijkheid Braken |
| | Vaak | Hypersecretie van speeksel |
| | niet bekend | Pancreatitis |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | niet bekend | Hyperkaliëmie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Soms | Urineretentie Glycosurie |
| | niet bekend | Tubulointerstitiële nefritis |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Koude rillingen Pyrexie |

| | | |
|---|-------------|---|
| | niet bekend | Ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ Maligne hyperthermie ^{1,2} Oedeem |
| Onderzoeken | Vaak | Afwijkende bloedglucosewaarden Afwijkende leverfunctietestwaarden ⁵ Afwijkend aantal witte bloedcellen Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogd bloedfluoride ¹ |
| | Soms | Verhoogd serumcreatinine Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde melkzuurdehydrogenase |
| Immuunsysteemaandoeningen | niet bekend | Anafylactische reactie ¹ Anafylactoïde reactie Overgevoeligheid ¹ |
| Lever- en galaandoeningen | niet bekend | Hepatitis ^{1,2} Leverfalen ^{1,2} Levernecrose ^{1,2} Geelzucht |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | niet bekend | Pruritus Uitslag ¹ Urticaria Contactdermatitis ¹ Opgezwollen gezicht ¹ |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | 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 anesthesie met sevofluraan. De concentratie anorganisch fluoride is doorgaans het hoogst binnen twee uur na het einde van de anesthesie met sevofluraan en keert binnen 48 uur na het einde van de anesthesie terug naar de normale waarden van voor de operatie. In klinisch onderzoek gingen deze verhoogde fluoride concentraties niet gepaard met een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeldzame meldingen van postoperatieve hepatitis. Postmarketing is daarbij zelden melding gemaakt van leverfalen en levernecrose die in verband werden gebracht met het gebruik van snel werkende vluchtige anesthetica, waaronder sevofluraan. De echte incidentie en relatie van sevofluraan met deze gebeurtenissen kan echter niet met zekerheid worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

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

Bij gevoelige patiënten kunnen inhalatie-anesthetica een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken welke leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinische syndroom maligne hyperthermia (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering zijn onder andere ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

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

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

Een voorbijgaande verhoging van de concentratie anorganisch fluoride in serum kan voorkomen tijdens en na de anesthesie met sevofluraan. De concentratie anorganisch fluoride is doorgaans het hoogst binnen t₂ uur na het einde van de anesthesie met sevofluraan en keert binnen 48 uur terug naar waarden zoals die voor de operatie waren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Sevofluraan verlaagt het cerebrale metabolisme voor zuurstof (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 doseringen die resulteren in een lichte tot matige anesthesie laten zien dat het gebruik van narcosemiddelen gedurende de periode van snelle groei van de hersenen of veranderingen in synaptische morfologie resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen. Dit kan geassocieerd worden met langdurige cognitieve beperkingen. Het klinische belang van deze niet-klinische bevindingen is nog niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Chemische afbraak kan optreden bij blootstelling van inhalatie-anesthetica aan CO₂-absorbens binnenin de anesthesiemachine. Bij gebruik volgens de aanwijzingen met nieuwe absorbentia is afbraak van sevofluraan minimaal en zijn afbraakproducten niet meetbaar of niet-toxisch. De afbraak van sevofluraan en de daaropvolgende vorming van afbraakproducten worden versterkt door toenemende temperatuur van het absorbens, uitgedroogd CO₂-absorbens (voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten zoals Baralyme®), hogere concentratie sevofluraan en lagere vers-gasstromen. Sevofluraan kan via twee verschillende routes alkalische afbraak ondergaan. Bij de eerste route wordt waterstoffluoride

afgesplitst, waarbij pentafluoro-isopropanylfluormethyl-ether (PIFE, beter bekend als Compound A) wordt gevormd. De tweede afbraakroute van sevofluraan treedt alleen op in aanwezigheid van uitgedroogde CO₂-absorbentia en leidt tot het uiteenvallen van sevofluraan in hexafluoro-isopropanol (HFIP) en formaldehyde. HFIP is inactief, niet-genotoxisch, wordt snel geglycuronideerd, wordt snel geklaard en heeft een toxiciteit vergelijkbaar met die van sevofluraan. Formaldehyde is aanwezig tijdens normale metabole processen. Formaldehyde kan verder worden afgebrok tot methanol en formiaat wanneer het wordt blootgesteld aan een extreem uitgedroogd absorbens. Bij hoge temperaturen kan formiaat bijdragen aan de vorming van koolstofmonoxide. Methanol kan reageren met Compound A en zo het methoxy-additieproduct Compound B vormen. Compound B kan verdere HF eliminatie ondergaan en zo Compound C, D en E vormen. Met extreem uitgedroogde absorbentia, voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten (bijvoorbeeld Baralyme®), kan vorming van formaldehyde, methanol, koolmonoxide, Compound A en misschien van sommige van zijn afbraakproducten, Compounds B, C en D, optreden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Het verpakte product wordt geleverd in dozen van 6 flessen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27
47877 Willich
Duitsland

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

Sevofluraan Cadiusun 100%, vloeistof voor inhalatiedamp

RVG 113725

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2014

Hernieuwing van de vergunning: 21 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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