

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevorane, vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel van Sevorane is sevofluraan. Sevofluraan is een gefluorineerd derivaat van methyl-isopropyl-ether. De chemische naam van sevofluraan is fluoro-methyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)-ethyl-ether, het heeft een moleculair gewicht van 200,05 g/mol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Sevorane is een vloeistof voor inhalatiedamp.

Sevorane is een heldere, kleurloze, niet-ontvlambare, niet-explosieve en niet-irriterende vloeistof. Er is ten minste 300 ppm water aanwezig om bescherming te bieden tegen Lewis zuren uit het milieu.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Sevorane is bestemd voor inductie en onderhoud van algemene anesthesie voor klinische en poliklinische chirurgische ingrepen bij volwassenen en kinderen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Premedicatie

Premedicatie dient geselecteerd te worden in overeenstemming met de behoefte van de individuele patiënt en het oordeel van de anesthesist.

Sevorane dient te worden toegediend met behulp van een speciaal voor Sevorane gekalibreerde verdamper zodat de toegediende concentratie nauwkeurig kan worden gecontroleerd.

Inductie

MAC (minimum alveolaire concentratie) waarden voor sevofluraan nemen af met leeftijd en de toevoeging van lachgas. Onderstaande tabel vermeldt de gemiddelde MAC waarden voor verschillende leeftijdsgroepen:

Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan

MAC waarden voor volwassenen en kinderen op basis van leeftijd		
leeftijd (jaren)	sevofluraan in zuurstof	sevofluraan in 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 maand *	3,3%	
1 - < 6 maanden	3,0%	
6 maanden - < 3 jaar	2,8%	2,0% **
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%
* Pasgeborenen na een volledige zwangerschapsperiode. MAC bij te vroeg geboren is niet vastgesteld.		
** Bij kinderen van 1 - < 3 jaar oud is 60% N ₂ O/40% O ₂ gebruikt.		

De dosis dient individueel te worden vastgesteld en getitreerd tot het gewenste effect in overeenstemming met de leeftijd en de klinische status van de patiënt. Een kort werkend barbituraat of een ander intraveneus inductiemiddel kan worden toegediend voor inhalatie van sevofluraan. Inductie met sevofluraan is mogelijk in combinatie met zuurstof of met zuurstof-lachgas mengsels. Voor inductie van anesthesie produceren ingeademde concentraties tot 8% gewoonlijk chirurgische anesthesie binnen twee minuten bij zowel volwassenen als kinderen.

Onderhoud

Heelkundige anesthesieniveaus kunnen worden gehandhaafd met concentraties van 0,5 - 3% sevofluraan met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas (zie rubriek 4.5).

Ontwaken

De tijd tot ontwaken is in het algemeen kort na sevofluraan-anesthesie. Daarom kunnen patiënten postoperatieve pijnverlichting eerder nodig hebben. Wanneer alle toediening van anesthetica stopgezet is, dienen de luchtwegen van de patiënt met 100% zuurstof te worden geventileerd tot volledig ontwaken.

Ouderen

MAC waarden nemen af bij toenemende leeftijd. De gemiddelde concentratie sevofluraan waarbij de MAC wordt bereikt bij iemand van 80 jaar is ongeveer 50% van de concentratie die nodig is bij iemand van 20 jaar (zie bovenstaande tabel "Invloed van leeftijd op MAC waarden van Sevofluraan").

Verminderde nierfunctie

Vanwege het kleine aantal patiënten met verminderde nierfunctie (baseline serum creatinine groter dan 1,5 mg/dl) dat werd bestudeerd, is de veiligheid van de toediening van sevofluraan aan deze groep niet volledig vastgesteld. Sevofluraan dient daarom met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met verminderde nierfunctie.

4.3. Contra-indicaties

Sevofluraan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met:

- een bekende of vermoede genetische aanleg voor maligne hyperthermie;
- een bekende of vermoede overgevoeligheid voor sevofluraan of voor andere gehalogeneerde middelen (bijvoorbeeld een geschiedenis van levertoxiciteit, waaronder gewoonlijk verhoogde leverenzymen, koorts, leukocytose en/of eosinofilie, tijdelijk gerelateerd aan anesthesie met een van deze middelen);
- sevofluraan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een contra-indicatie voor algemene anesthesie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sevorane dient alleen te worden toegediend door personen die getraind zijn in de algemene anesthesie. Voor het openhouden van de luchtwegen, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie dienen hulpmiddelen onmiddellijk beschikbaar te zijn.

De concentratie sevofluraan die door de verdamper wordt afgeleverd moet exact bekend zijn. Aangezien diverse vluchtige anesthetica verschillen qua fysische eigenschappen, dienen alleen specifiek voor Sevorane gekalibreerde verdamper te worden gebruikt. De toediening van algemene anesthesie moet op basis van de respons van de patiënt individueel getitreerd worden. Hypotensie en ademhalingsdepressie nemen toe met de anesthesiediepte. Net als andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica kan sevofluraan hoesten induceren. Bij de inductiefase moet hiermee rekening worden gehouden.

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.

Er zijn enkele gevallen van verlenging van het QTc-interval gemeld. Echter dit zal in de praktijk zeer zelden leiden tot torsade de pointes (in uitzonderlijke gevallen fataal). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van sevofluraan aan risicopatiënten, zoals ouderen met cardiovasculaire risicofactoren en patiënten met een aangeboren aanleg voor QTc-interval verlenging.

Tijdens de onderhoudsfase van de anesthesie geeft een verhoging van de sevofluraanconcentratie een dosisafhankelijke daling van de bloeddruk. Een excessieve bloeddrukverlaging kan gerelateerd zijn aan de diepte van de anesthesie. Deze verlaging kan gecorrigeerd worden door de ingeademde sevofluraanconcentratie te verlagen. Extra zorgvuldigheid is geboden bij dosering van patiënten die hypovolemisch, hypotensief of anderszins hemodynamisch gecompromitteerd zijn, bijvoorbeeld vanwege gelijktijdig toegediende medicatie.

Het ontwaken dient zorgvuldig te worden vastgesteld voordat de patiënt de verkoeverkamer verlaat.

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).

Een ontwakingsdelier komt ongeveer 2-3 keer zo vaak voor bij jonge kinderen onder zes jaar dan bij volwassenen. Agitatie bij het ontwaken van anesthesie bij jonge kinderen is vaker gerapporteerd bij anesthetica met een korte ontwakingsduur zoals sevofluraan in vergelijking met sommige andere anesthetica met een langere ontwakingsduur, zoals propofol en halothaan.

Sevofluraan moet, evenals andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica, met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die kans hebben op verhogingen van de intracraniale druk. Hierbij dient sevofluraan samen met handelingen, die de intracraniale druk verlagen, zoals hyperventilatie te worden toegepast.

Zoals ook geldt voor andere gehalogeneerde inhalatie-anesthetica heeft sevofluraan een verwijdend effect op het systemisch en coronair arterieel systeem. Daarom dient sevofluraan met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met coronaire hartziekten en is het belangrijk om een normale hemodynamiek in stand te houden, om myocard ischemie bij deze patiënten te voorkomen.

Bij kinderen met de ziekte van Pompe werd in geïsoleerde gevallen ventriculaire aritmie gemeld.

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

Sevofluraan dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met myasthenia gravis. Deze patiënten zijn zeer gevoelig voor geneesmiddelen die de ademhaling onderdrukken.

Sevofluraan kan ademhalingsdepressie veroorzaken, die kan worden versterkt door narcotiserende premedicatie of andere middelen die ademhalingsdepressie teweegbrengen. De ademhaling dient te worden gevolgd en, indien nodig, te worden ondersteund.

Maligne hyperthermie

Bij gevoelige patiënten kunnen inhalatie-anesthetica een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken welke leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinische syndroom maligne hyperthermie. Het klinische syndroom wordt gekenmerkt door hypercapnie, en kan gepaard gaan met spierrigiditeit, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of instabiele bloeddruk. Deze symptomen zijn niet alleen specifiek voor maligne hyperthermie bij diepe anesthesie maar komen ook voor bij lichte anesthesie, acute hypoxie, hypercapnie en hypovolemie door andere oorzaken.

In klinische onderzoeken werd één geval van maligne hyperthermie gerapporteerd. Bovendien zijn er post-marketing gevallen van maligne hyperthermie gerapporteerd. Sommige van deze gevallen zijn fataal geweest.

Behandeling omvat het staken van het oorzakelijke agens (bijvoorbeeld sevofluraan), intraveneuze toediening van dantroleennatrium (raadpleeg de productinformatie van intraveneus dantroleennatrium voor aanvullende informatie over de behandeling van de patiënt) en toepassing van ondersteunende therapie; zoals maatregelen om de lichaamstemperatuur terug te brengen naar normaal, beademing en circulatie te ondersteunen en elektrolyten en zuur-base balans te onderhouden. Later kan nierfalen optreden; de urineproductie dient te worden gevolgd en zo mogelijk in stand gehouden.

Peri-operatieve hyperkaliëmie

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrie patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en de dood. Patiënten met een sluimerende of actieve neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine hing in de meeste, maar niet alle, gevallen hiermee samen. Bij deze patiënten trad ook een aanzienlijke verhoging van het serumcreatinine-kinase op, en in enkele gevallen een verandering in de urine overeenkomend met myoglobininurie. Ondanks overeenkomstige symptomen met het klinische beeld van maligne hyperthermie, traden bij geen van deze patiënten tekenen of symptomen van spierrigiditeit of hypermetabole toestand op. Bij optreden van hyperkaliëmie en/of persisterende ritmestoornissen wordt aanbevolen deze snel en agressief te behandelen. Bij verdenking op een neuromusculaire aandoening dient nadere evaluatie plaats te vinden.

Vervanging van uitgedroogde CO₂-absorbensreservoirs

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

Bij experimenteel onderzoek werden bij gebruik van uitgedroogde CO₂-absorbentia en toepassing van maximale sevofluraanconcentraties (8%) gedurende langere tijdsperiodes (>2 uur) afbraakproducten van sevofluraan (methanol, formaldehyde, koolmonoxide en compound A, B, C en D) aangetroffen in het ademhalingscircuit. De concentratie van formaldehyde kwam hierbij overeen met concentraties waarvan bekend is dat deze milde ademhalingsirritatie kan veroorzaken. De klinische relevantie van deze bevindingen staat vooralsnog niet vast. Wanneer een clinicus vermoedt dat het CO₂-absorbens uitgedroogd kan zijn, dan dient het te worden vervangen voor toediening van sevofluraan. De kleurindicator van de meeste CO₂-absorbentia verandert niet noodzakelijkerwijs als gevolg van uitdroging. Daarom dient de afwezigheid van een significante kleurverandering niet te worden beschouwd als een garantie voor adequate hydratatie. CO₂-absorbentia dienen routinematig te worden vervangen onafhankelijk van de staat van de kleurindicator.

Leverfunctie

Uit ervaringen na het op de markt komen zijn er zeer zelden gevallen van lichte, matige en ernstige postoperatieve leverdisfunctie of hepatitis met of zonder geelzucht gemeld. Als sevofluraan wordt toegediend aan patiënten met onderliggende leverproblemen of aan patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze leverdisfunctie veroorzaken, moet dit risico klinisch worden geëvalueerd (zie rubriek 4.8). Na anesthesie met gehalogeneerde anesthetica werden stoornissen van de leverfunctie, icterus en fatale levernecrose gemeld. Een cirrose of een andere anomalie, die een stoornis van de leverfunctie ten gevolge heeft, met inbegrip van virale hepatitis kunnen een reden zijn om een ander anestheticum te kiezen dan een gehalogeneerde stof. De kans op leverschade kan toenemen bij herhaalde toediening, met name als het interval van blootstelling aan gehalogeneerde anesthetica minder dan drie maanden bedraagt.

Nierfunctie

Omdat maar een klein aantal patiënten met een verminderde nierfunctie (baseline serumcreatinine groter dan 1,5 mg/dl) is onderzocht, is de veiligheid van de toediening van sevofluraan bij deze groep patiënten niet volledig vastgesteld. Daarom dient sevofluraan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Aanbevolen wordt de nierfunctie van nierpatiënten postoperatief te monitoren.

Convulsies

Met betrekking tot het gebruik van sevofluraan zijn er zeldzame gevallen van convulsies gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van sevofluraan is in verband gebracht met convulsies, die zowel voorkwamen bij kinderen en jong volwassenen als bij oudere volwassenen met of zonder predisponerende risicofactoren. De risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen voordat sevofluraan wordt gebruikt bij patiënten met een risico op convulsies. Bij kinderen dient de diepte van de anaesthesie beperkt te worden. Een EEG kan helpen de sevofluraandosis te optimaliseren en de ontwikkeling van convulsieve activiteit te voorkomen bij patiënten met een predispositie voor convulsies.

Pediatrische 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 meesten van hen hadden geen predisponerende risicofactoren. Gebruik van sevofluraan bij patiënten met een mogelijk risico van convulsies dient klinisch beoordeeld te worden.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-selectieve monoamine-oxidase remmers:

Risico op crisis gedurende de operatie. Het wordt over het algemeen aanbevolen dat de behandeling 2 weken voor de operatie gestaakt wordt.

Neuromusculair blokkerende middelen

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

Het verlagen van de 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 spierrelaxantia zijn interacties met vecuronium, pancuronium en atracurium onderzocht. Bij afwezigheid van specifieke richtlijnen geldt: (1) voor endotracheale intubatie dient de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantie niet verlaagd te worden; en (2) tijdens onderhoud van de anesthesie is het waarschijnlijk dat de dosis van niet-depolariserende spierrelaxantia verlaagd is, vergeleken met de dosis tijdens anesthesie met N₂O/opiaten. De toediening van een extra dosis spierrelaxantia dient te worden genomen op basis van zenuwstimulatie.

Wanneer sevofluraan als toevoeging aan alfentanil-N₂O anesthesie wordt gebruikt, kan sevofluraan een door pancuronium, vecuronium of atracurium geïnduceerde neuromusculaire blokkade

versterken. Het effect van sevofluraan op succinylcholine en de duur van depolariserende neuromusculaire blokkade is niet onderzocht.

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

Sympathicomimetica

Bèta-sympathicomimetica zoals isoprenaline en alfa- en bètasympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens narcose met sevofluraan wegens een potentieel risico op ventriculaire aritmie.

Adrenaline

Sevofluraan maakt net als isofluraan het myocard gevoelig voor het arrhytmogene effect van exogeen toegediend adrenaline.

Indirecte sympathicomimetische middelen

Bij gelijktijdig gebruik van sevofluraan en indirecte sympathicomimetische middelen (amfetamine, efedrine) is er een risico op het optreden van een acute hypertensieve periode.

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.

Bètablokkers

Blokkade van de cardiovasculaire compensatiemechanismen kan optreden, waardoor negatieve inotrope, chronotrope en dromotrope effecten versterkt worden. De werking van de bètablokkers kan tijdens de operatie worden onderdrukt met behulp van bèta-receptorstimulerende sympathicomimetica. In het algemeen dient medicatie met een bètablokker niet te worden gestopt en een abrupte vermindering van de dosering te worden vermeden.

CYP2E1 inductoren

Geneesmiddelen en stoffen die de activiteit van cytochroom P450 iso-enzym CYP2E1 doen toenemen, zoals isoniazide en alcohol, kunnen het metabolisme van sevofluraan verhogen en tot significante verhogingen van de fluorideconcentraties in het plasma leiden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdig gebruik van sevofluraan en isoniazide kan de hepatotoxische effecten van isoniazide potentiëren. Vanwege mogelijke inductie van het metabolisme, dient de behandeling met isoniazide 1 week voor de operatie te worden gestaakt en niet hervat te worden tot 15 dagen na de operatie.

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.

Benzodiazepines en opiaten

Van benzodiazepines en opiaten kan worden verwacht dat ze de MAC van sevofluraan op dezelfde manier verlagen als andere inhalatie-anesthetica. Opiaten, zoals alfentanil en sufentanil, kunnen, wanneer deze gecombineerd worden met sevofluraan, leiden tot een synergetische afname van de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie.

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

Distikstofoxide (N₂O)

Zoals ook met andere gehalogeneerde anesthetica het geval is, wordt de MAC van sevofluraan verlaagd wanneer het wordt toegediend in combinatie met distikstofoxide. Het MAC equivalent wordt gereduceerd met ongeveer 50% bij volwassenen en ongeveer 25% bij kinderen (zie rubriek 4.2).

Sint-Janskruid

Bij patiënten die langdurig met Sint-Janskruid behandeld zijn, zijn ernstige hypotensie en vertraagd ontwaken na anesthesie met inhalatie-anesthetica gemeld.

Barbituraten

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

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.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies bij ratten en konijnen met doseringen tot 1 MAC hebben als gevolg van sevofluraantoediening geen bewijs van vruchtbaarheidsafwijkingen laten zien.

Zwangerschap

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

Bevalling

Klinisch onderzoek heeft de veiligheid van sevofluraan bij moeder en kind bewezen, wanneer gebruikt voor anesthesie tijdens een keizersnede. De veiligheid van sevofluraan tijdens weeën en een natuurlijke bevalling is niet aangetoond. Zoals andere inhalatiemiddelen heeft ook Sevofluraan een relaxerende werking op de uterus, wat het risico op uterine bloedingen kan verhogen. Bij gebruik van sevofluraan bij obstetrische anesthesie dient klinische beoordeling overwogen te

worden. Net als andere anesthetica kan sevofluraan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken. Net als bij andere geneesmiddelen die tijdens de bevalling gebruikt worden, dienen de vitale functies van het kind volgens de gebruikelijke klinische procedures te worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevofluraan of metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Wegens gebrek aan gedocumenteerde ervaring, wordt vrouwen aangeraden de eerste 48 uur na toediening van Sevorane geen borstvoeding te geven en gedurende deze periode afgekolfde melk weg te gooien.

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

Evenals andere middelen kan sevofluraan tot enige tijd na de anesthesie een vermindering van de waakzaamheid veroorzaken. Derhalve verdient het net als voor andere inhalatie-anesthetica de aanbeveling om 24 uur te wachten alvorens auto te rijden of machines te bedienen (zie rubriek 4.4).

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Evenals andere inhalatie-anesthetica kan sevofluraan een dosisafhankelijke hart- en ademdepressie veroorzaken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig in ernst en van voorbijgaande aard. Misselijkheid, braken en delirium zijn gerapporteerd in de postoperatieve periode, gebruikelijke restverschijnselen van de operatie en algemene anesthesie, welke mogelijk gevolg zijn van het inhalatie-anestheticum, andere intra- of postoperatief toegediende middelen of de reactie van de patiënt op de operatie.

De meest gemelde bijwerkingen zijn de volgende:

- bij volwassen patiënten: hypotensie, misselijkheid en braken.
- bij ouderen: bradycardie, hypotensie en misselijkheid.
- bij kinderen: agitatie, hoest, braken en misselijkheid.

Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

Alle reacties, die op zijn minst mogelijk gerelateerd kunnen zijn aan sevofluraan, uit klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring, zijn weergegeven volgens de MedDRA Systeem/Orgaan klasse, in de tabel hieronder. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), waaronder enkelvoudige meldingen. Post-marketing bijwerkingen zijn vrijwillig gemeld uit een populatie met een onbekende blootstelling. Daarom is het niet mogelijk de exacte incidentie van deze bijwerkingen vast te stellen en is de frequentie “niet bekend”. Het type, de mate van ernst en de frequentie van bijwerkingen van sevofluraan bij patiënten in klinische studies was vergelijkbaar met de bijwerkingen bij referentiepatiënten.

Bijwerkingen van Sevorane uit klinisch onderzoek en uit post-marketing surveillance
--

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	anafylactische reactie ¹ , anafylactoïde reactie, hypersensitiviteit ¹
Psychische stoornissen	zeer vaak vaak	agitatie delirium
Zenuwstelselaandoeningen	vaak niet bekend	slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn convulsie ^{2, 3} , dystonie
Hartaandoeningen	zeer vaak vaak soms niet bekend	bradycardie tachycardie volledig AV-blok hartstilstand ⁴ verlenging van het QT-interval (geassocieerd met torsades de pointes)
Bloedvataandoeningen	zeer vaak vaak	hypotensie hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer vaak vaak niet bekend	hoest ademhalingsmoeilijkheden, laryngospasmen bronchospasmen, dyspneu ¹ , piepende ademhaling ¹
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak vaak	misselijkheid, braken speekselvloed
Lever- en galaandoeningen	niet bekend	hepatitis ^{1, 2} , leverfalen ^{1, 2} , levernecrose ^{1, 2}
Huid- en onderhuidaandoeningen	niet bekend	contactdermatitis ¹ , pruritus, huiduitslag ¹ , gezwollen gelaat ¹ , urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak niet bekend zelden	koude rillingen, koorts, ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ maligne hyperthermie ^{1,2,5}
Onderzoeken	vaak	abnormale bloedglucose waarden, abnormale uitslagen leverfunctietests ⁶ , toename van aantal witte bloedcellen, bloedfluoride verhoogd ¹
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 populatie

⁴ Er zijn zeer zeldzame post-marketing meldingen van hartstilstand bij het gebruik van sevofluraan.

⁵ Aangezien patiënten met een geschiedenis van maligne hyperthermie werden uitgesloten van klinische onderzoek, kan de frequentie van deze bijwerking niet exact worden bepaald.

⁶ Er zijn meldingen gemaakt van voorbijgaande veranderingen in leverfunctietests bij 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 eind van de anesthesie en komt terug op normale waarden zoals die voor de operatie waren binnen 48 uur na het eind van de anesthesie. In klinisch onderzoek waren deze verhoogde fluorideconcentraties niet geassocieerd met een verminderde nierfunctie.

Er bestaan zeldzame gevallen van postoperatieve hepatitis. Daar bovenop is post-marketing zelden melding gemaakt van leverfalen en levernecrose welke in verband gebracht is met het gebruik van potente 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).

Zeldzame gevallen van overgevoeligheid (waaronder contactdermatitis, huiduitslag, dyspneu, piepende ademhaling, ongemakkelijk gevoel op de borst, gezwollen gelaat of anafylactische reactie) zijn ontvangen, voornamelijk gerelateerd aan langdurige beroepsblootstelling aan inhalatie-anesthetica, waaronder sevofluraan.

Bij gevoelige patiënten kunnen inhalatie-anesthetica een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken welke leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinische syndroom maligne hyperthermie. Sommige van deze gevallen zijn fataal geweest (zie rubriek 4.4).

Pediatrische 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 meesten van hen hadden geen predisponerende risicofactoren. Gebruik van sevofluraan bij patiënten met een mogelijk risico van convulsies dient klinisch beoordeeld te worden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

In geval van overdosering kunnen ademhalingsdepressie en circulatoire insufficiëntie optreden. De volgende maatregelen moeten worden genomen: stop de toediening van sevofluraan, houdt een open luchtweg in stand en begin geassisteerde of gecontroleerde ventilatie met zuivere zuurstof. Onderhoud een adequate cardiovasculaire functie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen.

Farmacotherapeutische categorie: anestheticum, ATC-code: N01AB08

Klinische onderzoeken

Werkzaamheid

Er zijn verscheidene klinische onderzoeken uitgevoerd met sevofluraan als anestheticum bij kinderen en volwassen patiënten. Resultaten laten zien dat sevofluraan zorgt voor een makkelijke en snelle inductie van anesthesie, maar ook zorgt voor een snel herstel na discontinuering van de anesthesie.

Sevofluraan is geassocieerd met snellere inductietijden en het sneller optreden van herstelkenmerken zoals ontwaken, respons op prikkels en oriëntatie in vergelijking met referentiemiddelen.

Anesthesie bij volwassenen

Maskerinductie

Onderzoeken bij volwassenen waarbij maskerinductie werd uitgevoerd toonden aan dat sevofluraan zorgt voor een makkelijke en snelle inductie van anesthesie. Inductie wordt verkregen met een minimum aan prikkeling van of tekenen van irritatie van de bovenste luchtwegen, geen blijk van excessieve secreties in de tracheobronchiale boom en geen stimulatie van het centraal zenuwstelsel.

Onderhoud

Drie onderzoeken waarbij patiënten niet werden gehospitaliseerd en 25 onderzoeken waarbij patiënten wel werden gehospitaliseerd en waaraan in totaal 3591 volwassen patiënten deelnamen (2022 sevofluraan, 1196 isofluraan, 111 enfluraan en 262 propofol), toonden aan dat sevofluraan een effectief middel is voor onderhoud van anesthesie.

Van sevofluraan is aangetoond dat het een geschikt middel is voor gebruik tijdens neurochirurgie, keizersneden, coronary artery bypass operaties (CABG) en bij niet-hartpatiënten met een risico op myocardischemie.

Anesthesie bij kinderen

Twee onderzoeken waarbij patiënten niet werden gehospitaliseerd en drie onderzoeken waarbij patiënten wel werden gehospitaliseerd en waaraan 1498 kinderen deelnamen (837 sevofluraan, 661 halothaan), toonden aan dat sevofluraan een effectief middel is voor inductie en onderhoud van anesthesie.

Maskerinductie

In onderzoeken bij kinderen waarbij maskerinductie werd uitgevoerd, waren de inductietijd en de incidentie van hoesten statistisch significant korter respectievelijk lager met sevofluraan dan met halothaan.

Veiligheid

Er zijn klinische onderzoeken gedaan bij een grote variatie aan patiëntenpopulaties (kinderen, volwassenen, ouderen, patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, obese patiënten, patiënten die een coronary artery bypass operatie ondergingen, patiënten behandeld met aminoglycoside of metabolisme induceerders, patiënten die herhaaldelijk operaties ondergingen, patiënten die operaties ondergingen met een duur ≥ 6 uur). Zowel resultaten van bepalingen van laboratoriumparameters (bijv. SGPT, SGOT, alkaline fosfatase, totaal bilirubine, serumcreatinine, BUN) als door de onderzoeker gemelde incidenties van bijwerkingen met betrekking tot de lever- en nierfunctie toonden aan dat sevofluraan bij deze studiepopulaties geen klinisch significant effect had op de lever- of nierfunctie of een reeds bestaande nier- of leverbeschadiging verslechterde (zie rubriek 4.4 en 4.8). Ook toonden deze onderzoeken aan dat er geen statistisch significante verschillen waren tussen sevofluraan en referentiemiddelen met betrekking tot de verhouding van patiënten die veranderingen vertoonde in welke klinisch-chemische parameter dan ook.

De invloed op de nierfunctie van sevofluraan was vergelijkbaar met referentiemiddelen, tussen types anesthesie-circuit, tussen flow-rates en tussen patiënten met of zonder anorganische fluoride-concentraties $\geq 50 \mu\text{m}$. De incidentie van nierfunctiestoornissen in vergelijkende onderzoeken was $< 1\%$ voor zowel sevofluraan (0,17%) als referentiemiddelen (0,22%; isofluraan, halothaan, enfluraan, propofol). Deze totale incidentie is vergelijkbaar met die van een algemene chirurgische populatie. In alle gevallen was er een alternatieve oorzaak of redelijke verklaring voor de nierfunctiestoornis. Sevofluraan heeft geen effect op het concentrerende vermogen van de nieren, zelfs na verlengde blootstelling aan anesthesie, tot ongeveer negen uur.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Tijdens de klinische ontwikkeling was sevofluraan effectief en werd het goed verdragen bij gebruik als primair middel voor het onderhoud van anesthesie bij patiënten met een verminderde leverfunctie, Child-Pugh Class A en B. Sevofluraan verslechterde de reeds bestaande leverfunctiestoornis niet.

Zie rubriek 4.4 en 4.8 voor bijwerkingen op de lever, waargenomen post-marketing.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Sevofluraan werd onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een baseline serumcreatinine $\geq 1,5\text{mg/dl}$ ($130 \mu\text{mol/l}$). Gebaseerd op de incidentie en omvang van de veranderingen in serumcreatinineconcentraties verslechterde sevofluraan de nierfunctie niet.

Evenals andere krachtige inhalatie-anesthetica onderdrukt sevofluraan de ademhalingsfunctie en de bloeddruk op een dosisgerelateerde manier.

De door adrenaline geïnduceerde arythmogene drempel voor sevofluraan was vergelijkbaar met die van isofluraan en hoger dan die van halothaan. In klinische studies was de incidentie van myocard ischemie en myocard infarct bij patiënten die een risico hadden op myocard ischemie vergelijkbaar tussen sevofluraan en isofluraan.

In klinische studies waren neurohemodynamische veranderingen (intracraniële druk, cerebrale bloedstroom/bloedstroomsnelheid, cerebraal zuurstof metabolisme snelheid en cerebrale perfusiedruk) vergelijkbaar tussen sevofluraan en isofluraan. Sevofluraan heeft een minimaal effect op de intracraniële druk, houdt de CO_2 respons intact.

Minimum Alveolaire Concentratie.

De minimum alveolaire concentratie (MAC) is de concentratie waarbij 50% van de geteste populatie niet beweegt in respons tot een enkele stimulus van een snee in de huid. De MAC van sevofluraan in zuurstof voor een volwassene van 40 jaar oud is vastgesteld op 2,05%. Net als met andere gehalogeneerde middelen neemt de MAC af met de leeftijd en de toevoeging van lachgas. Voor MAC equivalenten voor sevofluraan voor verscheidene leeftijdsgroepen, zie de rubriek 4.2.

Compound A

Van Compound A concentraties is gemeld dat deze stijgen met toenemende absorbenstemperatuur, toenemende sevofluraanconcentraties en met een daling van verse gasstromen. Gemeld is dat de concentratie Compound A significant stijgt bij langdurige dehydratie van Baralyme. In de klinische situatie is de hoogste concentratie van Compound A in het anesthesiecircuits met sodalime als CO₂ absorbers 15 ppm bij kinderen en 32 ppm bij volwassenen. Er zijn echter concentraties tot 61 ppm waargenomen bij patiënten die aangesloten waren op systemen met Baralyme als CO₂ absorbers. Het gehalte Compound A waarbij toxiciteit optreedt bij mensen is niet bekend. Ondanks dat de blootstelling aan sevofluraan in low-flow systemen beperkt is, is er geen bewijs dat Compound A bijdraagt aan een verstoring van de nierfunctie.

Compound B

In de klinische situatie was de concentratie Compound B, waargenomen in het anesthesiecircuits, niet hoger dan 1,5 ppm.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Oplosbaarheid

De lage oplosbaarheid van sevofluraan in het bloed suggereert dat alveolaire concentraties snel zullen toenemen bij inductie en snel zullen afnemen na beëindiging van anesthesie. Dit werd bevestigd in een klinische studie waar de geïnhalede en "end-tidal" concentraties van (FI en FA) werden gemeten. De FA/FI (wash-in) waarde na 30 minuten was voor sevofluraan 0,85. De FA/FAO (wash-out) waarde na 5 minuten was 0,15.

Distributie

De effecten van sevofluraan op de verdringing van geneesmiddelen van serum- en weefseleiwitten is niet onderzocht. Voor andere gefluoreerde vluchtige anesthetica is aangetoond dat ze *in vitro* geneesmiddelen verdringen van serum- en weefseleiwitten. De klinische betekenis hiervan is onbekend. Klinische studies hebben geen ongewenste effecten laten zien wanneer sevofluraan werd toegediend aan patiënten die geneesmiddelen gebruikten die in hoge mate gebonden worden en een klein verdelingsvolume hebben (b.v. fenytoïne).

Biotransformatie en eliminatie

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

Bij de mens wordt minder dan 5% van het geabsorbeerde sevofluraan via het cytochroom P450 2E1 isovorm gemetaboliseerd tot hexafluorisopropanol (HFIP), waarbij anorganisch fluoride en kooldioxide (of een één koolstof fragment) worden vrijgemaakt. Eenmaal gevormd wordt HFIP snel geconjugeerd met glucuronzuur en uitgescheiden als metaboliet in de urine. Er zijn geen andere metabole wegen geïdentificeerd.

Fluoride ion

Fluoride concentraties worden beïnvloed door de duur van de anesthesie, de concentratie van het toegediende sevofluraan en de samenstelling van het anesthesische gasmengsel. Defluorisatie van sevofluraan is niet induceerbaar door barbituraten. Ongeveer 7% van volwassenen waarbij de concentratie anorganische fluoride werd bepaald tijdens klinische onderzoeken van Abbott had een concentratie van meer dan 50µM. Bij geen van deze individuen werd een klinisch significant effect op de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 4.5).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sevofluraan heeft een lage mate van acute toxiciteit bij ratten, muizen, konijnen, honden en apen. De inductie van anesthesie verliep gemakkelijk en snel, zonder verzet, symptomen van een stokkende adem of andere ongewenste reacties. Dood als gevolg van blootstelling aan dodelijke concentraties werd veroorzaakt door ademhalingsstilstand. Blootstelling was niet geassocieerd met een specifieke orgaan- of ontwikkelingstoxiciteit bij proefdieren.

Fischer 344 ratten waren binnen twee tot drie minuten onder narcose na start van blootstelling aan sevofluraan (1,4%) tot een duur van maximaal 10 uur. Na toediening van sevofluraan waren er geen functionele of morfologische defecten.

Een Segment I voortplantingsonderzoek toonde aan dat sevofluraan geen significante effecten had op het mannelijk en vrouwelijk voortplantingsvermogen bij blootstelling aan concentraties tot 1.0 MAC (2,2%). Segment II en III onderzoeken in ratten toonden aan dat sevofluraan niet selectief ontwikkelingstoxisch is.

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.

Compound A

De LC₅₀ van Compound A bij Wistar ratten was 1050 tot 1090 ppm bij dieren blootgesteld gedurende één uur en 400 tot 420 ppm bij dieren blootgesteld gedurende drie uur (mediaan dodelijke concentraties waren respectievelijk ongeveer 1070 en 330 tot 490 ppm). Bij ratten die werden blootgesteld aan 30, 60 of 120 ppm Compound A in een chronische toxiciteitsstudie van 8 weken (24 blootstellingen, drie uur per blootstelling) werd geen duidelijk bewijs van toxiciteit waargenomen anders dan verlies van lichaamsgewicht bij vrouwtjes op de laatste dag van het onderzoek.

Sprague-Dawley ratten kregen in een open systeem alleen via de neus, Compound A toegediend (25, 50, 100, of 200 ppm [0,0025 tot 0,02%] Compound A). Controlegroepen werden blootgesteld aan lucht. De drempelwaarde waarbij reversibele veranderingen in urine- en klinische parameters, indicatief voor nierveranderingen (concentratieafhankelijke toenames van BUN, creatinine, glucose, eiwit/creatinine verhoudingen en N-acetyl-glucosamidase/creatinine verhoudingen) werden waargenomen was 114 ppm Compound A. Histologische laesies waren alle reversibel.

Aangezien de opname van inhalatiemiddelen bij kleine knaagdieren substantieel hoger is dan bij mensen, zouden bij deze dieren hogere gehalten aan geneesmiddel, Compound A (afbraakproduct

van sevofluraan) of 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro-ethylene (BCDFE) (afbraakproduct/metaboliet van halothaan) worden verwacht. Ook is de activiteit van het cruciale enzym (β -lyase), dat betrokken is bij haloalkeen nefrotoxiciteit, tien keer groter bij de rat dan bij mensen.

Compound B

Inhalatieblootstelling aan Compound B met concentraties tot 2400 ppm (0,24%) voor een duur van drie uur, had geen nadelige effecten op nierparameters of weefselhistologie bij Wistar ratten als resultaat.

Carcinogenese

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd. Er werd geen mutageen effect geconstateerd bij de Ames test en er werden geen chromosomale afwijkingen geïnduceerd in gecultiveerde zoogdiercellen. Reproductiestudies bij ratten en konijnen in doses tot 1 MAC hebben geen bewijs geleverd voor een verminderde vruchtbaarheid of schade aan de foetus ten gevolge van sevofluraan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Er is ten minste 300 ppm water aanwezig om bescherming te bieden tegen Lewis zuren uit het milieu.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

De afbraak van sevofluraan en de daarop volgende vorming van afbraakproducten wordt verhoogd door een toenemende temperatuur van het absorbens, uitgedroogd CO₂ absorbens (voornamelijk absorbentia die kaliumhydroxide bevatten zoals Baralyme), verhoogde concentratie sevofluraan en lagere verse gasstromen. Sevofluraan kan via twee verschillende routes alkalische degradatie ondergaan. De eerste resulteert in het verlies van waterstoffluoride en de vorming van pentafluorisopropenylfluoromethyl-ether (PIFE beter bekend als Compound A). De tweede afbraakroute van sevofluraan treedt alleen op in de aanwezigheid van uitgedroogde CO₂ absorbentia en leidt tot het uiteenvallen van sevofluraan in hexafluoroisopropanol (HFIP) en formaldehyde. HFIP is inactief, niet-genotoxisch, glucoronideert snel, wordt snel geklaard en heeft een toxiciteit vergelijkbaar met sevofluraan. Formaldehyde is aanwezig tijdens normale metabolische processen. Formaldehyde kan verder degraderen in methanol en methanoaat wanneer het wordt blootgesteld aan een extreem uitgedroogd absorbens. Bij hoge temperaturen kan methanoaat bijdragen aan de vorming van koolstofmonoxide. Methanol kan reageren met Compound A en zo het methoxy-additie product Compound B vormen. Compound B kan verdere HF eliminatie ondergaan en zo Compound C, D en E vormen. Met extreem uitgedroogde absorbentia, voornamelijk degene die kaliumhydroxide bevatten (bijv. Baralyme) kan de vorming van formaldehyde, methanol, koolmonoxide, Compound A en misschien sommige van zijn afbraakproducten, Compound B, C en D optreden.

De interactie met CO₂ absorbentia is niet uniek voor sevofluraan. De productie van afbraakproducten in het anesthesiecircuït is het resultaat van de extractie van het zure proton in de aanwezigheid van een sterke base (KOH en/of NaOH) waarbij een alkeen (PIFE) van sevofluraan wordt gevormd, gelijk aan de vorming van 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro-ethyleen (BCDFE) uit halothaan. Er is geen aanpassing van de dosering of de klinische toepassing nodig wanneer

gesloten ademsystemen worden gebruikt: de hoeveelheid van PIFE is niet klinisch significant en er zijn geen bijwerkingen aan toegeschreven.

6.3. Houdbaarheid

De houdbaarheid van Sevorane bedraagt 3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sevofluraan is chemisch stabiel indien het wordt bewaard bij normale lichtcondities. Er treedt geen waarneembare afbraak op in aanwezigheid van sterke zuren of hitte.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

250 ml amberkleurige polyethyleennaftalaat (PEN) flacons met een schroefdop of een Quik-Fil sluiting.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sevorane is mengbaar met ethanol, ether, chloroform en petroleumbenzeen en het is matig oplosbaar in water. Sevofluraan tast roestvrij staal, messing, aluminium, vernikkeld messing, verchroomd messing of een legering van koper en beryllium niet aan.

Chemische degradatie kan optreden wanneer geïnhaleerde anesthetica worden blootgesteld aan CO₂ absorbentia in de anesthesiemachine. Wanneer, zoals aanbevolen, nieuwe absorbentia worden gebruikt zal de degradatie van sevofluraan minimaal zijn en afbraakproducten zullen niet detecteerbaar of niet toxisch (zie rubriek 4.4 en 6.2) zijn.

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

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

AbbVie B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp
Tel. nr.: 088 322 2843

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

In het register ingeschreven onder RVG 18395

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 1995
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.3: 2 april 2019