

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevorane – Inhalationsnarkotikum

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche zu 250 ml enthält 250 ml Sevofluran.

Keine sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose und nicht brennbare Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sevorane eignet sich im ambulanten und stationären Bereich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prämedikation

Die Auswahl der Prämedikation liegt im Ermessen des Anästhesisten und soll dem individuellen Bedarf des Patienten entsprechend ausgewählt werden.

Einleitung

Sevofluran ist in jedem Fall nach klinischen Kriterien unter Berücksichtigung des Alters individuell für jeden Patienten bis zur gewünschten Narkosetiefe zu titrieren. Zur intravenösen Narkoseeinleitung können ein kurz wirksames Barbiturat oder andere intravenös verabreichbare Anästhetika vor Inhalation des sevofluranhaltigen Gasgemisches verabreicht werden. Bei Maskeneinleitung mit reinem Sauerstoff oder mit Sauerstoff-Lachgas-Gemischen werden in der Regel bei Anwendung von inspiratorischen Konzentrationen bis zu 8 Vol. % Sevofluran bei Erwachsenen und bei Kindern eine für die Chirurgie ausreichende Narkosetiefe in weniger als 2 Minuten erreicht.

Erhaltung

Zur Erhaltung einer für chirurgische Zwecke ausreichenden Narkosetiefe werden Konzentrationen von 0,5-3 Vol. % Sevofluran in reinem Sauerstoff oder in einem Lachgas-/ Sauerstoff-Gemisch verwendet (siehe Abschnitt 4.5).

MAC-Werte - entsprechend dem Alter adulter und pädiatrischer Patienten		
Alter (Jahre)	Sevofluran in 100% Sauerstoff	Sevofluran in 35% O₂ / 65% N₂O*)
0 – 1 Monat*	3,3 %	
1 – < 6 Monate	3,0 %	
6 Monate - < 3 Jahre	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 %
*) Reifgeborene ab der 38. Schwangerschaftswoche. MAC wurde bei Frühgeborenen nicht bestimmt.		
**) bei Kindern zwischen 1 und 3 Jahren wurde 40% O ₂ / 60% N ₂ O verwendet.		

Aufwachen

Die Aufwachzeiten sind nach Sevofluran-Narkosen im Allgemeinen kürzer als nach Narkosen mit anderen Inhalationsanästhetika. Eine postoperative Analgesie kann daher auch früher erforderlich sein.

Ältere Patienten

Wie auch bei anderen Inhalationsanästhetika sind für ältere Patienten im Allgemeinen niedrige Konzentrationen ausreichend. Die durchschnittliche Konzentration von Sevofluran um die MAC zu erreichen, ist bei einem 80-jährigen Patienten ca. 50% der Konzentration, die bei einem 20-jährigen benötigt wird.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll die Dosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die der Tabelle und dem Alter entsprechenden Konzentrationen verwenden.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Zum Verdampfen für die Inhalationsnarkose. Damit die vom Verdampfer abgegebenen Sevofluran-Konzentrationen genau kontrolliert werden können, dürfen nur speziell für Sevofluran kalibrierte Verdampfer verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Prädisposition zu maligner Hyperthermie darf Sevofluran nicht eingesetzt werden.

Bei Überempfindlichkeit gegenüber Sevofluran oder anderen halogenierten Kohlenwasserstoffverbindungen (z.B. eine Vorgeschichte von Lebertoxizität, normalerweise mit erhöhten Leberwerten, Fieber, Leukozytose und/oder Eosinophilie assoziiert, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Anästhesie mit einem dieser Wirkstoffe steht).

Bei vorliegender Kontraindikation für die Allgemeinanästhesie, ist auch Sevofluran kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sevofluran kann Atemdepression verursachen, welche durch narkotische Prämedikation oder andere Atemdepression verursachende Mittel verstärkt werden kann. Die Atmung sollte überwacht und, falls notwendig, unterstützt werden

Sevofluran darf nur von Personen verabreicht werden, die über die erforderlichen Kenntnisse und Erfahrungen in der Allgemeinanästhesie verfügen. Möglichkeiten zur Intubation, Sauerstoffgabe und Wiederbelebung müssen unmittelbar zugänglich sein.

Die Konzentration von Sevofluran, welche vom Durchflussverdampfer abgegeben wird, muss immer genau ersichtlich sein. Da volatile Anästhetika in ihren physikalischen Eigenschaften differieren, dürfen nur Durchflussverdampfer angewendet werden, die speziell für Sevofluran kalibriert sind. Die Verabreichung von Inhalationsanästhetika muss individuell auf jeden Patienten angepasst werden. Blutdruckabfall und Atemdepression werden mit zunehmender Narkosetiefe stärker.

Eine mehrmalige Anwendung innerhalb kurzer Zeit sollte wie bei allen halogenierten Inhalationsnarkotika nur mit Vorsicht erfolgen.

Vereinzelt wurde von verlängerter QT-Zeit berichtet - sehr selten assoziiert mit Torsade-de-Pointes Tachykardien (in Ausnahmefällen tödlich). Bei dafür anfälligen Patienten sollte Sevofluran mit höchster Sorgfalt angewendet werden.

Vereinzelte Fälle von ventrikulären Arrhythmien wurden bei Kindern mit Morbus Pompe berichtet.

Bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen sollten Inhalationsanästhetika mit Vorsicht angewandt werden.

Lebertoxizität:

Nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen von leichten, moderaten und schweren Leberdysfunktionen oder Hepatitis (mit oder ohne Gelbsucht) berichtet.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder bestehender Behandlung mit Arzneimitteln, die bekannt sind, Leberdysfunktionen auszulösen, ist eine genaue klinische Bewertung vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.8).

Berichten zufolge kann eine vorhergehende Exposition mit halogenierten Kohlenwasserstoff-Anästhetika, insbesondere bei Intervallen kürzer als 3 Monate, zu erhöhtem Risiko einer Leberschädigung führen.

Nierenfunktionsstörung:

Aufgrund der bisher geringen Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (130 $\mu\text{mol/l}$)) sollte Sevofluran bei dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht und unter genauer postoperativer Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden.

Maligne Hyperthermie:

Bei genetischer Disposition können Inhalationsanästhetika, wie Sevofluran, maligne Hyperthermie auslösen. Dieser hypermetabolische Zustand der Skelettmuskulatur umfasst im wesentlichen Symptome, wie Hyperkapnie, Muskelrigidität, Tachykardie, Arrhythmien, Tachypnoe, Blutdruckinstabilitäten und Zyanose. Einige nicht spezifische Anzeichen, wie akute Hypoxie, Hyperkapnie und Hypovolämie können auch unter leichter Anästhesie auftreten.

In klinischen Studien wurde ein Fall von maligner Hyperthermie berichtet. Nach Markteinführung gab es Berichte von maligner Hyperthermie, manche davon mit tödlichem Ausgang.

Die Behandlung der malignen Hyperthermie umfasst das sofortige Absetzen der auslösenden Substanz (z.B. Sevofluran), die intravenöse Verabreichung von Dantrolen-Natrium i.v. (beachten Sie die Fachinformation von Dantrolen-Natrium i.v. für weitere Informationen zum Patientenmanagement), sowie das Ergreifen symptomatischer Maßnahmen. Solche Maßnahmen beinhalten intensive Bemühungen zur Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur, zirkulatorische und respiratorische Unterstützung, sowie Stabilisierung des Elektrolythaushaltes. Da ein Nierenversagen zeitverzögert auftreten kann, ist die Nierenausscheidung zu überwachen und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Perioperative Hyperkaliämie:

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum - Kaliumspiegels assoziiert, der postoperativ zu Herzrhythmusstörungen und Tod bei Kindern geführt hat. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Duchenne-Muskeldystrophie, sind besonders gefährdet. In fast allen derartigen Fällen wurde Succinylcholin als Begleitmedikation eingesetzt. Bei diesen Patienten wurden auch signifikant erhöhter Serum - Kreatin Kinasespiegel und in manchen Fällen auch Änderungen des Urins entsprechend einer Myoglobinurie festgestellt. Trotz der Ähnlichkeit mit maligner Hyperthermie wies keiner der Patienten Zeichen oder Symptome von Muskelstarre oder hypermetabolische Zustände auf. Frühe und intensive medizinische Intervention zur Behandlung der Hyperkaliämie und der Arrhythmie, sowie anschließende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen wird empfohlen.

Neurochirurgie:

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines intrakraniellen Druckanstieges (ICP) sollte Sevofluran mit Vorsicht und in Verbindung mit druckreduzierenden Maßnahmen (z.B. Hyperventilation) verwendet werden.

Krampfanfälle:

Seltene Fälle von Krampfanfällen wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran berichtet (siehe Abschnitt 4.4 – Kinder und Jugendliche und Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

In Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran wurde von Krampfanfällen berichtet. Die meisten dieser Krampfanfälle traten bei Kindern und Jugendlichen ab einem Lebensalter von 2 Monaten meistens ohne prädisponierten Risikofaktoren auf. Bei Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit Krampfanfallrisiko ist eine klinische Beurteilung durchzuführen. Bei Kindern sollte die Narkosetiefe dementsprechend angepasst werden. Ein EEG kann eine Optimierung der Sevoflurandosis gestatten und eine Entwicklung von Krampfanfällen bei prädisponierten Patienten verhindern.

Allgemein:

Während der Erhaltung der Narkose kann eine steigende Konzentration von Sevofluran zu einem dosisabhängigen Abfall des Blutdrucks führen. Ein außergewöhnlicher Blutdruckabfall kann mit einer zu großen Narkosetiefe zusammenhängen und sollte dann durch Verringern der inspiratorischen Sevofluran-Konzentration korrigiert werden. Die Dosis für hypovoläme, hypotonische oder anders hämodynamisch geschwächte Patienten ist besonders sorgfältig zu wählen.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist, um eine Myokardischämie zu vermeiden, die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität unerlässlich.

Der Patient sollte im Aufwachraum sorgfältig überwacht werden, bevor er verlegt wird.

Obwohl das Wiedererlangen des Bewusstseins nach Verabreichung von Sevofluran innerhalb von Minuten erfolgt, wurde die Wirkung auf die intellektuellen Fähigkeiten zwei bis drei Tage nach der Anästhesie nicht untersucht. Wie bei anderen Anästhetika, können leichte Stimmungsschwankungen auch noch mehrere Tage nach der Anwendung bestehen (siehe Abschnitt 4.7).

Bei der Anwendung von Sevofluran ist, wie auch bei anderen Inhalationsanästhetika, auf den einwandfreien Zustand des verwendeten Atemkalks zu achten. Die Gebrauchsanweisung der Atemkalkhersteller sollte unbedingt beachtet werden.

Auswechseln des ausgetrockneten CO₂ Absorbers:

In seltenen Fällen wurde beim Gebrauch von Sevofluran zusammen mit ausgetrockneten CO₂ Absorbern über extreme Hitze, Rauch und/oder spontanes Feuer im Narkosegerät berichtet, bei Absorbern, die Kaliumhydroxide enthalten. Ein abnorm verzögerter Anstieg oder ein unerwarteter Abfall der inspiratorischen Sevofluran-Konzentration verglichen mit den Einstellungen am Verdampfer können mit verstärkter Erwärmung des CO₂ Absorber Behälters in Zusammenhang gebracht werden.

Wenn der CO₂ Absorber austrocknet, kann eine exotherme Reaktion zwischen Sevofluran und CO₂ Absorber verstärkt werden. Das ist beispielsweise nach einem länger andauernden Durchfluss von trockenem Gas durch den CO₂ Absorber Behälter der Fall. Die Sevofluran Abbauprodukte (Methanol, Formaldehyd, Kohlenmonoxid und Compound A, B, C und D) wurden im Experiment im Atemkreissystem mit ausgetrockneten CO₂-Absorbern und maximalen Sevoflurankonzentrationen (8%) für verlängerte Zeitperioden (≥2 Stunden) beobachtet. Die beobachteten Formaldehyd-Konzentrationen (bei Verwendung von Natriumhydroxid Absorbern) stimmten mit den Konzentrationen überein, bei denen leichte respiratorische Irritationen bekannt sind. Die klinische Relevanz der Abbauprodukte, die bei diesem extremen experimentellen Modell gemacht worden sind, ist nicht bekannt.

Wenn der Verdacht besteht, dass der CO₂ Absorber ausgetrocknet sein könnte, sollte er vor der Anwendung von Sevofluran ausgewechselt werden. Austrocknung des CO₂ Absorbers führt beim Farbindikator der meisten CO₂ Absorber nicht unbedingt zu einer Farbänderung. Aus diesem Grund darf das Ausbleiben einer Farbänderung nicht als ein Hinweis für ausreichende Feuchtigkeit angesehen werden. CO₂ Absorber sollten unabhängig vom Farbindikator regelmäßig ausgewechselt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sevofluran ist mit einer großen Anzahl normalerweise in der Anästhesie verwendeter Arzneimittel gut verträglich, wie z.B. mit Arzneimitteln, die auf das zentrale oder periphere Nervensystem wirken, Muskelrelaxantien, Antibiotika (auch Aminoglykoside), Hormonen und synthetischen Ersatzstoffen, kardiovaskulären Arzneimitteln (inkl. Epinephrin) sowie Blutderivaten.

Beta-Sympathomimetika und/oder Alpha-Sympathomimetika (Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin):

Beta-Sympathomimetika und/oder Alpha-Sympathomimetika sollten wegen des Risikos für ventrikuläre Arrhythmien während einer Narkose mit Sevofluran mit Vorsicht angewandt werden. Sevofluran bewirkt ähnlich wie Isofluran eine Myokardsensibilisierung und erhöht die Anfälligkeit für durch exogene Adrenalin-Gaben induzierte Herzrhythmusstörungen.

Indirekte Sympathomimetika (Amphetamin, Ephedrin):

Es besteht die Gefahr, dass während der Operation eine hypertensive Periode auftritt.

Nicht-selektive MAO-Inhibitoren:

Es besteht die Gefahr, dass es während der Operation zu Komplikationen kommt. Es wird allgemein empfohlen, die Behandlung 2 Wochen vor der Operation zu beenden.

Beta-Blocker:

Durch Blockade der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen können negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Effekte verstärkt werden. Die Wirkung der β -Blocker kann während der Operation durch die Gabe β -Rezeptoren-stimulierender Sympathomimetika unterdrückt werden. Im Allgemeinen ist es nicht notwendig, die β -Blocker-Therapie zu unterbrechen, und eine abrupte Dosisverminderung sollte vermieden werden.

Calciumantagonisten:

Sevofluran kann bei Patienten, die mit Calciumantagonisten, im Besonderen mit Dihydropyridin Derivaten, behandelt werden, zu Hypotonie führen. Auf Grund des Risikos für zusätzliche negativ inotrope Effekte ist bei gleichzeitiger Gabe von Calciumantagonisten und Inhalationsanästhetika Vorsicht angebracht.

Verapamil:

Eine atrioventrikuläre Reizleitungsstörung wurde bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Sevofluran beobachtet.

CYP2E1 Induktoren:

Medizinische Produkte und Stoffe, die die Aktivität des Cytochrom P450 Isoenzym (z.B.: Isoniazid und Alkohol) erhöhen, können den Metabolismus von Sevofluran und die Fluoridkonzentration im Plasma signifikant erhöhen. Gleichzeitige Anwendung von Sevofluran und Isoniazid kann den hepatotoxischen Effekt von Isoniazid potenzieren (siehe Abschnitt 5.2 – Biotransformation und Fluorid Ionen).

*Johanniskraut (*Hypericum perforatum*):*

Bei Patienten, die längere Zeit mit Johanniskraut behandelt wurden, kam es zu schweren Hypotonien und verzögertem Aufwachen aus Narkosen mit halogenierten Inhalationsnarkotika.

Barbiturate:

Sevofluran ist mit herkömmlichen Barbituraten kompatibel.

Benzodiazepine und Opiode:

Sevofluran ist mit herkömmlichen Benzodiazepinen und Opioiden kompatibel. Bei Zugabe solcher Arzneimittel ist zu erwarten, dass - wie bei anderen Inhalationsanästhetika - die MAC-Werte reduziert werden.

Opinoide wie Alfetanil und Sufentanil können in Kombination mit Sevofluran zu einem synergistischen Abfall des Herzschlages, des Blutdrucks und der Atmung führen.

Lachgas:

Durch Zugabe von Lachgas in das Atemgemisch wird die minimale alveoläre Konzentration (MAC) reduziert. Die MAC-Reduktion beträgt zirka 50 % bei Erwachsenen und zirka 25 % bei Kindern (siehe Abschnitt 4.2 - Erhaltung).

Muskelrelaxantien:

Wie andere Inhalationsanästhetika erhöht Sevofluran die Intensität und die Dauer der Wirksamkeit nicht depolarisierender Muskelrelaxantien, wie Untersuchungen mit Vecuronium, Pancuronium und Atracurium zeigten.

Es wird daher empfohlen, die Dosis nicht depolarisierender Muskelrelaxantien während der

Vollanästhesie zu reduzieren. Die Dosisreduktion sollte aber erst nach Einleitung und Intubation erfolgen. Das Ausmaß der Dosisreduktion ist ähnlich wie unter Isofluran.

In seltenen Fällen wurde die gleichzeitige Anwendung von Succinylcholin und Inhalationsanästhetika mit einem Anstieg der Serum-Kalium Spiegel in Verbindung gebracht, die während der postoperativen Phase zu Herzrhythmusstörungen und Todesfällen bei Kindern geführt haben.

Bei Fehlen von spezifischen Richtlinien:

- (1) verringern Sie keinesfalls die Dosis von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bei endotrachealer Intubation;
- (2) während der Aufrechterhaltung der Anästhesie kann die Dosis von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wahrscheinlich im Vergleich zu einer Lachgas/Opioïd-Narkose reduziert werden. Zusätzliche Muskelrelaxantiendosen sollten in Abhängigkeit von neuromuskulärem Monitoring verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Studien an Ratten und Kaninchen konnten bei einer Dosierung von Sevofluran bis zu 1 MAC keine Beeinträchtigung des Fötus beweisen. Über die Verwendung von Sevofluran während der Schwangerschaft sowie während der Geburt liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Sevofluran ist daher nur nach eingehender Abwägung des potentiellen Nutzens gegen das potentielle Risiko für den Fötus anzuwenden.

Publizierte Studien an Tieren mit einigen Narkose- und Sedierungsmitteln berichteten über Nebenwirkungen auf die Entwicklung des Gehirns in den frühen Lebensjahren (siehe Abschnitt 5.3).

Die Sicherheit von Sevofluran für Mutter und Kind wurde in einer klinischen Studie bei Kaiserschnittgeburten gezeigt. Zur Sicherheit von Sevofluran bei vaginaler Entbindung liegen keine Untersuchungen vor.

Sevofluran besitzt wie andere Inhalationsanästhetika relaxierende Wirkung auf den Uterus mit einem möglichen Risiko von uterinen Hämorrhagien. Während geburtshilflicher Anästhesie soll eine klinische Beurteilung vorgenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sevofluran oder Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei der Anwendung von Sevofluran bei stillenden Müttern ist daher Vorsicht angebracht.

Fertilität

Bei Studien an Tieren gab es Anzeichen von Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie durch andere Inhalationsanästhetika kann die intellektuelle Leistungsfähigkeit des Patienten einige Zeit nach der Anästhesie leicht herabgesetzt sein. Der Patient soll daher nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere Inhalationsanästhetika kann Sevofluran dosisabhängig Atemdepression oder Hypotension hervorrufen. Die meisten Nebenwirkungen sind von leichter oder mäßiger Schwere und von kurzer Dauer.

Postoperativ wurden Nausea, Erbrechen und Delirium beobachtet. Solche Nebenwirkungen treten häufig nach Operationen und Allgemeinanästhesie auf und können entweder auf das Inhalationsanästhetikum oder auf andere intraoperative oder postoperative Medikation und auf das individuelle Ansprechen des Patienten auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen sein.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind:

Bei Erwachsenen Nausea, Erbrechen oder Hypotonie;

Bei älteren Patienten Hypotonie, Nausea oder Bradykardie; und

Bei Kindern Erbrechen, Agitation, vermehrter Husten oder Nausea.

Alle unerwünschten Wirkungen, die zumindest während klinischer Studien möglicherweise mit Sevofluran in Verbindung standen, oder nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der unten angeführten Tabelle aufgelistet, klassifiziert in MedDRA Organsystem Kategorie, Häufigkeit ihres Auftretens sowie der entsprechenden Nebenwirkung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien waren Art, Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Sevofluran behandelt worden sind vergleichbar mit den Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Referenzprodukten behandelt worden sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄUFIGSTEN NEBENWIRKUNGEN IN KLINISCHEN STUDIEN MIT SEVORANE		
Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Somnolenz Benommenheit Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	sehr häufig	Bradykardie
	häufig	Tachykardie
	gelegentlich	AV Block
	nicht bekannt	Prolongiertes QT-Intervall assoziiert mit Torsade
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Hypotonie
	häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	Husten
	häufig	Atemwegserkrankungen Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	sehr häufig	Übelkeit Erbrechen
	häufig	Hypersalivation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Schüttelfrost Pyrexie
Untersuchungen	häufig	Erhöhte Blutglucosewerte

		Erhöhte Leukozytenzahl Erhöhte Serum-Fluoridwerte ¹ Erhöhte Leberfunktionswerte ²
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	häufig	Hypothermie

¹Siehe Abschnitt 4.8 – Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

²Beobachtet wurden gelegentlich erhöhte Leberwerte, dies jedoch im gleichen Ausmaß wie mit den Vergleichsanästhetika.

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung auftraten

Nach der Zulassung von Sevofluran wurden Nebenwirkungen freiwillig aus einer Gruppe mit unbekannter Expositionsrate gemeldet. Daher ist es nicht möglich die wahre Inzidenz von Nebenwirkungen darzustellen und die Häufigkeit ist unbekannt.

ZUSAMMENFASSUNG DER HÄUFIGSTEN NEBENWIRKUNGEN NACH DER MARKTEINFÜHRUNG		
Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion ¹ Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit ¹
Erkrankungen des Nervensystems	nicht bekannt	Krämpfe ^{2, 3} Dystonie
Herzkrankungen	nicht bekannt	Herzstillstand ⁴
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt	Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Stenoseatmung ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	nicht bekannt	Hepatitis ^{1, 2} Leberversagen ^{1, 2} Lebernekrose ^{1, 2}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	nicht bekannt	Kontaktdermatitis ¹ Pruritus Ausschlag ¹ Gesichtsschwellungen ¹ Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt	Brustschmerzen ¹ Maligne Hyperthermie ^{1, 2}

¹Siehe Abschnitt 4.8 – Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

²Siehe Abschnitt 4.4

³Siehe Abschnitt 4.8 – Kinder und Jugendliche

⁴Nach Markteinführung wurden sehr seltene Berichte über Herzstillstand beim Gebrauch von Sevofluran beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während und nach einer Anästhesie mit Sevofluran kann es zu vorübergehender Erhöhung der Serumspiegel von anorganischem Fluorid kommen. Spitzenspiegel werden dabei innerhalb von 2 Stunden nach Ende der Narkose erreicht. Diese fallen innerhalb von 48 Stunden wieder auf die

präoperativen Werte. In klinischen Studien wurden auch bei erhöhten Fluoridspiegeln keine Störungen der Nierenfunktion beobachtet.

Seltenen Berichten zufolge, kam es zu Fällen von postoperativer Hepatitis. Zusätzlich wurden nach Markteinführung seltene Fälle von Leberversagen und Lebernekrosen in Zusammenhang mit potenten volatilen Anästhetika wie Sevofluran beobachtet. Jedoch kann der Zusammenhang zum aktuellen Auftreten dieser Ereignisse nicht mit Sicherheit hergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Seltenen Berichten zufolge, kam es zu Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Kontaktdermatitis, Ausschlag, Dyspnoe, Stenoseatmung, Brustschmerzen, Gesichtsschwellung), besonders im Zusammenhang mit beruflicher Langzeit-Exposition mit Inhalationsnarkotika, einschließlich Sevofluran.

Bei genetischer Disposition können potente Inhalationsnarkotika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu hohem Sauerstoffbedarf und einem klinischen Syndrom, bekannt als maligne Hyperthermie führt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen assoziiert. Viele dieser Anfälle traten bei nicht-prädisponierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Monaten auf. Eine genaue klinische Bewertung sollte vor der Verwendung von Sevofluran bei Patienten, bei denen epileptischen Anfällen auftreten können, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung soll die Zufuhr von Sevofluran unterbrochen werden. Gleichzeitig sollte eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff bei Kontrolle und gegebenenfalls Unterstützung kardiovaskulärer Funktionen vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum, halogenhaltige Kohlenwasserstoffe, Sevofluran
ATC-Code: N01AB08

Sevofluran ist ein nicht brennbares Inhalationsanästhetikum. Die chemische Bezeichnung von Sevofluran ist Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)-ethylether.

Sevofluran ist ein schnell wirksames, nicht schleimhautreizendes Allgemeinanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Es bewirkt eine schnelle, komplikationslose Narkoseeinleitung und ein schnelles Erwachen nach der Narkoseausleitung.

Die Irritation der oberen Atemwege, Steigerung der Speichel- und Bronchialdrüsensekretion sowie Stimulierung des Zentralnervensystems durch die Anwendung von Sevofluran sind minimal. Bei Kindern treten Hustenreflexe bei der Maskeneinleitung unter Sevofluran im Vergleich zu Halothan signifikant seltener auf.

Wie klinische Studien zeigten, ist Sevofluran auch zur Inhalationsnarkose bei neurochirurgischen Eingriffen, bei der Sectio caesarea, bei Patienten mit einem Risiko zur Entstehung einer Myokardischämie und bei Koronararterien-"Bypass"-Operationen geeignet.

Wie andere Inhalationsanästhetika wirkt Sevofluran dosisabhängig atemdepressiv und blutdrucksenkend.

In klinischen Studien war für Sevofluran das durch Adrenalin induzierte arrhythmogene Potential mit dem von Isofluran vergleichbar, jedoch niedriger als das von Halothan. In klinischen Studien mit Risikopatienten für einen Herzinfarkt, war die Häufigkeit von myokardialen Ischämien und Herzinfarkt unter Sevofluran vergleichbar mit der von Isofluran.

Sevofluran zeigt bei normaler Nierenfunktion auch nach verlängerter Exposition keinen Effekt auf die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung.

Die MAC-Werte (minimale alveoläre Konzentration, die bei 50 % der Patienten eine Abwehrbewegung auf einen definierten Schmerzreiz verhindert) von Sevofluran nehmen mit zunehmendem Lebensalter ab. Der MAC-Wert von Sevofluran in Sauerstoff wurde mit 2,05% für einen 40-jährigen Erwachsenen festgelegt. Die anästhetische Wirkung von Sevofluran wird durch Lachgas verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen ausreichend sein können (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle).

Die physikalischen Konstanten der Verbindung sind:

Molekulargewicht		200,05
Siedepunkt (bei 760 mm Hg)		58,6° C
Spezifisches Gewicht (bei 20° C)		1,520 - 1,525 g / cm ³
Dampfdruck (in mm Hg) *)	20° C	157
	25° C	197
	36° C	317

*) Die Gleichung zur Berechnung des Dampfdruckes lautet:

$$\log_{10} P_{\text{vap}} = A + B/T, \text{ wobei } A = 8,086$$

$$B = - 1726,68$$

$$T = \text{°C} + 273,16\text{K (Kelvin)}$$

Verteilungskoeffizienten bei 25°C - Gummi und Kunststoffe:

leitfähiger Gummi / Gas	14,0
Butyl-Kautschuk / Gas	7,7
Polyvinylchlorid / Gas	17,4
Polyethylen / Gas	1,3

Sevofluran ist entsprechend der Richtlinie 601-2-13 der Internationalen Elektrotechnischen Kommission nicht explosiv.

Sevofluran ist eine klare, nicht brennbare farblose Flüssigkeit. Es sind mindestens 300 ppm Wasser enthalten, als Schutz gegen die vorhandenen Lewis-Säuren. Weitere Zusätze oder chemische Stabilisatoren sind nicht enthalten. Sevofluran hat einen angenehmen ätherischen Geruch. Es ist mischbar mit Ethanol, Ether, Chloroform oder Petrolbenzin und schwer löslich in Wasser.

Sevofluran ist bei Lagerung unter normaler Raumbeleuchtung stabil. Unter Einwirkung starker Säuren oder Hitze sind keine Abbauprodukte nachzuweisen. Sevofluran greift Edelstahl, Messing, vernickeltes oder verchromtes Messing, Aluminium oder eine Kupfer-Beryllium-Legierung nicht an. Der chemische Abbau kann während der Exposition von Inhalationsanästhetika mit CO₂-Absorbern im Narkosegerät vorkommen. Werden wie empfohlen frische Absorber verwendet, ist der Sevofluran Abbau minimal und die Abbauprodukte bleiben unentdeckt oder sind nicht toxisch. Der Sevofluranabbau und die Bildung der weiteren Abbauprodukte steigen bei steigender Absorbentemperatur, ausgetrockneten CO₂-Absorbern (v.a. Kaliumhydroxid-hältige), steigender Sevoflurankonzentration und Erniedrigung des Frischgasflusses an. Sevofluran kann in zwei Schritten alkalisch abgebaut werden. Der erste resultiert aus dem Verlust von Fluorwasserstoff, bei dem Pentafluorisopropenyl-fluormethyl-ether (PIFE oder mehr bekannt als Compound A) gebildet. Der zweite Abbauschritt von Sevofluran kommt nur bei ausgetrockneten CO₂-Absorbern vor und führt zu einer Dissoziation von Sevofluran in Hexafluorisopropanol (HFIP) und Formaldehyd. HFIP ist inaktiv, nicht geschädigend, wird rasch glukuronidiert, gereinigt und hat eine ähnliche Toxizität wie Sevofluran. Formaldehyd ist während der normalen metabolischen Prozesse präsent. Bei einer Exposition mit einem extrem ausgetrockneten Absorber, kann Formaldehyd weiter zu Methanol und Formiat abgebaut werden. Formiat kann bei hohen Temperaturen zur Bildung von Kohlenmonoxid beitragen.

Compound A

Während der klinischen Anwendung lag die höchste Konzentration von Compound A (bei Verwendung von Natronkalk als CO₂-Absorbens im Kreissystem) bei Kindern bei 15 ppm und bei Erwachsenen bei 32 ppm. Jedoch waren Konzentrationen von bis zu 61 ppm bei Systemen mit Bariumkalk als CO₂-Absorbens gemessen worden. Es ist nicht bekannt, welche Compound A-Konzentration für den Menschen toxisch ist. Es gibt keinen Hinweis auf eine durch Compound A ausgelöste Nierenfunktionsstörung, wenn auch die Erfahrungen mit Niedrigfluss-Narkosen noch begrenzt sind. Da sich die Compound A-Konzentrationen als nicht klinisch relevant erwiesen, erübrigt sich bei Verwendung von Rückatmungssystemen eine Abweichung von üblichen Vorgehensweisen und Dosierungen.

Methanol kann mit Compound A zum methoxischen Additionsprodukt Compound B reagieren. Compound B kann eine weitere HF Elimination durchmachen und Compound C, D und E bilden. Bei Verwendung von hochgradig ausgetrockneten Absorbern, vor allem bei denen, die Kaliumhydroxid enthalten, kann die Bildung von Formaldehyd, Methanol, Kohlenmonoxid, Compound A und möglicherweise einige seiner Abbauprodukte sowie Compound B, C und D auftreten.

Es wurde darüber berichtet, dass die Konzentration von Compound A mit zunehmender Absorbentemperatur, steigender Sevoflurankonzentration sowie bei niedrigem Frischgasflow ansteigt.

Zu einem signifikanten Anstieg kommt es bei anhaltender Austrocknung von kaliumhydroxid-hältigen CO₂-Absorbern.

Compound B

Während der klinischen Anwendung wurde die im Kreissystem entdeckte Compound B-Konzentration von 1,5 ppm nicht überstiegen.

Beschreibung klinischer Studien

Wirksamkeit

Es wurde eine Vielzahl von klinischen Studien mit Sevofluran als Anästhetikum bei Kindern und Jugendlichen und auch bei Erwachsenen durchgeführt. Die Resultate zeigten eine ruhige, schnelle Einleitung, sowie schnelles Aufwachen aus der Narkose.

Sevofluran zeigte eine schnellere Einleitung und Ereignisse im Zusammenhang mit der Erholung (Aufwachen, Reagieren auf Kommandos, Orientierung) als vergleichbare Substanzen.

Anästhesie bei Erwachsenen

Einleitung über Narkosemaske

In Studien mit Erwachsenen bei denen Sevofluran mit einer Maske verabreicht worden ist, zeigte sich eine ruhige und schnelle Einleitung der Anästhesie.

Erhaltung

Bei 3 stationären und 25 ambulanten Studien mit 3591 erwachsenen Patienten (2022 Sevofluran, 1196 Isofluran, 111 Enfluran, 262 Propofol) zeigte sich Sevofluran als effektives Mittel zur Erhaltung der Anästhesie.

Sevofluran zeigte sich als geeignetes Mittel für Neurochirurgie, Sectio caesarea, Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG) und nicht-Herzpatienten mit dem Risiko einer Myokardischämie.

Anästhesie bei Kindern und Jugendlichen

Bei 3 stationären und 2 ambulanten Studien mit 1498 Kindern und Jugendlichen (837 Sevofluran, 661 Halothan) zeigte sich Sevofluran als effektives Mittel für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose.

Einleitung über Narkosemaske

In Studien mit Kindern und Jugendlichen bei denen Sevofluran mit einer Maske verabreicht worden ist, war die Zeit, die für die Einleitung benötigt worden ist, signifikant kürzer als mit Halothan und das Auftreten von Husten war signifikant geringer.

Sicherheit

Klinische Studien wurden bei einer Vielzahl von Patienten (Kinder und Jugendliche, Erwachsene, ältere Patienten, Patienten mit Leber- oder Nierenschäden, Patienten für die Koronararterien-Bypass-Chirurgie, Patienten, die mit Aminoglykosiden oder metabolischen Induktoren behandelt worden sind, Patienten, die wiederholten Operationen ausgesetzt waren, Patienten, die sich Operationen mit einer Dauer von über 6 Stunden unterzogen haben) durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Laborwerte (z.B. SGPT, SGOT, Alkaline Phosphatase, Gesamtbilirubin, Serumkreatinin, BUN) sowie Berichte der Studienleiter über Nebenwirkungen, die Effekt auf die Leber- und Nierenfunktion hatten, zeigten, dass Sevofluran weder einen klinisch signifikanten Effekt auf die Funktion der Leber und der Nieren hatte, noch vorbestehende Erkrankungen der Leber oder Nieren bei dieser Studienpopulation verschlimmert hat (siehe Abschnitt 4.4 – Nierenfunktionsstörung und Abschnitt 4.8). Diese Studien zeigten auch, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sevofluran und Referenzmitteln in der Anzahl an Patienten mit Veränderungen der klinisch-chemischen Werte

existieren.

Der Einfluss von Sevofluran auf die Nierenfunktion war vergleichbar mit den anderen Referenzsubstanzen, zwischen den Kreissystemen, den Flussraten und zwischen Patienten mit oder ohne anorganischen Fluoriden (bei Konzentrationen $\geq 50 \mu\text{m}$).

Die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen lag in komparativen Studien zwischen Patienten sowohl bei Sevofluran (0,17 %), als auch bei Referenzsubstanzen (0,22 %; Isofluran, Halothan, Enfluran, Propofol) unter 1 %. Die Gesamtinzidenz, deckt sich mit der von Patienten, die sich generell einer Operation unterziehen. In allen Fällen gab es eine vernünftige Erklärung oder einen anderen Grund für eine Nierenfunktionsstörung.

In einigen publizierten Studien an Kindern wurden kognitive Defizite nach wiederholter oder verlängerter Exposition von Anästhetika in den frühen Lebensjahren beobachtet. Diese Studien weisen weitgehende Einschränkungen auf, und es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf die Verabreichung von Anästhetika/Sedativa oder auf andere Faktoren wie die Operation oder die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Darüber hinaus konnten kürzlich publizierte Register-Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Publizierte Studien an Tieren mit einigen Anästhetika/Sedativa berichteten von Nebenwirkungen auf die Entwicklung des Gehirns in den ersten Lebensjahren (siehe Abschnitt 5.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Während der klinischen Entwicklung war Sevofluran effektiv und wurde gut vertragen wenn es als primäres Mittel zur Erhaltung der Anästhesie bei Patienten mit gestörter Leberfunktion (Child-Pugh Klasse A und B) eingesetzt wurde. Sevofluran führte zu keiner Verschlechterung vorbestehender Leberfunktionsstörungen.

Für Nebenwirkungen nach der Markteinführung, welche die Leber betreffen – siehe Abschnitt 4.4 – Leberfunktionsstörungen und Abschnitt 4.8.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Basierend auf den Messungen der Serumkreatininkonzentrationen beeinträchtigt Sevofluran nach bisherigen Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ bzw. $130 \mu\text{mol/l}$) vorbestehende Funktionsstörungen nicht weiter.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Löslichkeit / Verteilung:

Die niedrige Löslichkeit von Sevofluran im Blut lässt ein schnelles Anfluten sowie Abfluten erwarten. Dies wurde in einer klinischen Studie bestätigt, bei der die inspiratorischen und endtidalen Konzentrationen (F_I und F_A) gemessen wurden (F_A / F_I nach 30 min: 0,85; F_A / F_{AO} nach 5 min: 0,15).

Verteilungskoeffizienten bei 37°C:

Blut / Gas	0,63 - 0,69
Wasser / Gas	0,36
Olivenöl / Gas	47,2-53,9
Gehirn / Gas	1,15

Es wurde nicht untersucht, ob Sevofluran andere Arzneistoffe aus deren Serum- oder Gewebseiweißbindung verdrängen kann. In vitro Untersuchungen zeigten, dass andere fluorierte volatile Anästhetika andere Arzneistoffe aus deren Eiweißbindung verdrängen können. Die klinische

Bedeutung dieses Effekts ist unbekannt. Klinische Studien mit Sevofluran haben keine nachteiligen Effekte gezeigt, wenn es an Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit hoher Proteinbindung und kleinem Verteilungsvolumen (z.B. Phenytoin) einnehmen.

Biotransformation / Elimination:

Die schnelle Ausscheidung von Sevofluran über die Lunge minimiert die für eine Metabolisierung zur Verfügung stehende Substanzmenge. Im Menschen werden weniger als 5 % der resorbierten Sevofluran-Menge über Cytochrom P450 2E1 zu Hexafluorisopropanol (HFIP) metabolisiert, mit Freisetzung von Fluorid und Kohlendioxid (oder eines Ein-Kohlenstofffragmentes). HFIP wird schnell an Glucuronsäure konjugiert und eliminiert. Weitere Metabolisierungswege für Sevofluran sind nicht bekannt. Sevofluran ist das einzige fluoridierte Inhalationsanästhetikum, das nicht zu Trifluoressigsäure verstoffwechselt wird.

Fluorid Ionen

Während und nach einer Sevofluran-Narkose kann ein vorübergehender Anstieg des Serumfluorids auftreten. Im Allgemeinen erreicht die Fluoridkonzentration 2 Stunden nach Beendigung der Sevofluran-Narkose ihr Maximum und kehrt innerhalb von 48 Stunden in den präoperativen Bereich zurück.

Die Defluorierung war durch Barbiturate nicht induzierbar.

Die Fluoridspiegel für anorganisches Fluorid waren bei etwa 7 % der Erwachsenen im klinischen Studienprogramm höher als 50 µM, jedoch wurden keine klinisch signifikanten Effekte auf die Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.5 – CYP2E1 Induktoren).

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Störung der Leberfunktion beeinträchtigt Sevofluran nach bisherigen Erfahrungen vorbestehende Funktionsstörungen nicht weiter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sevofluran zeigt geringe akute Toxizität bei Ratten, Mäusen, Kaninchen, Hunden und Affen. Die Einleitung der Narkose verlief ruhig und schnell, ohne Atemringen, Keuchen oder anderen unerwünschten Reaktionen. Zu Todesfällen nach letalen Konzentrationen kam es auf Grund von Atemstillstand. Bei Labortieren gab es nach der Aufnahme keine Anzeichen von Organ- oder Entwicklungstoxizität.

Fischer 344 Ratten wurden innerhalb von 2 bis 3 Minuten nach der Aufnahme von Sevofluran (1.4 %) für bis zu zehn Stunden anästhesiert. Es wurden keine funktionellen oder morphologischen Defekte nach der Anwendung von Sevofluran festgestellt.

In einer Segment I Reproduktionsstudie hatte Sevofluran keine signifikanten Effekte auf männliche oder weibliche reproduktiven Fähigkeiten nach der Aufnahme von Konzentrationen bis zu 1.0 MAC (2.2 %). Segment II und III Studien bei Ratten ergaben, dass Sevofluran kein selektiver reproduktionstoxischer Stoff ist.

Publizierte Studien an Tieren (einschließlich Primaten) in Dosen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führen, zeigten, dass die Verwendung von Anästhetika während der Zeit des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führen kann, der mit anhaltenden kognitiven Defiziten einhergehen kann. Die klinische Signifikanz dieser nicht klinischen Studien ist nicht bekannt.

In präklinischen Studien bei Hunden war für Sevofluran das durch Adrenalin induzierte arrhythmogene Potential mit dem von Isofluran vergleichbar, jedoch niedriger als das von Halothan.

Studien bei Hunden haben gezeigt, dass Sevofluran die kollaterale myokardiale Durchblutung nicht reduziert.

Tierstudien zeigten, dass die regionale Durchblutung (z.B. hepatisch, renal, zerebral) unter Sevofluran aufrecht erhalten bleibt. In Tierstudien (Hunde, Kaninchen) und klinischen Studien waren Veränderungen in der zerebralen Hämodynamik (intrakranieller Druck, zerebraler Blutfluss bzw. Perfusionsdruck, zerebrale Sauerstoffaufnahme) unter Anwendung von Sevofluran vergleichbar mit Isofluran. Sevofluran hat einen minimalen Effekt auf den intrakraniellen Druck, die Ansprechbarkeit der zerebralen Gefäße auf CO₂ bleibt erhalten.

Compound A

Bei Wistar Ratten die eine Stunde lang Compound A ausgesetzt waren lag die LC₅₀ zwischen 1050 und 1090 ppm, bei jenen die drei Stunden ausgesetzt waren bei 400 bis 420 ppm (mediane letale Konzentrationen ca. 1070 bzw. 330 bis 490 ppm). Bei Ratten mit einer Exposition von 30, 60 oder 120 ppm von Compound A während einer Studie zur chronischen Toxizität über 8 Wochen (24 x Exposition, drei Stunden pro Exposition) gab es keine offensichtlichen Beweise für eine Toxizität außer Verlust von Körpergewicht, bei weiblichen Tieren am letzten Tag der Studie.

Sprague-Dawley Ratten wurden Compound A nur über Nasen-Inhalation in einem offenen System ausgesetzt (25, 50, 100 oder 200 ppm [0,0025 bis 0.02 %]) während die Kontrollgruppe nur Luft verabreicht bekam. Der Grenzwert, bei dem reversible Veränderungen von Harn- und klinischen Parametern als Zeichen von renalen Änderungen (konzentrationsabhängige Anstiege von BUN, Kreatinin, Glukose, Kreatinin/Glukose Verhältnis und N-Acetyl Glukosamidase/Kreatinin Verhältnis) auftraten, war 114 ppm von Compound A. Alle histologischen Läsionen waren reversibel.

Nachdem die Aufnahme von inhalativen Substanzen bei kleinen Nagetieren substanziiell größer ist als beim Menschen, werden bei Nagetieren höhere Werte des Arzneimittels, von Compound A (Abbauprodukt von Sevofluran) oder 2-Brom-2-Chlor-1,1-Difluorethylen (BCDFE, Abbauprodukt/Metabolit von Halothan) erwartet. Außerdem ist die Aktivität der Schlüsselenzyme (Beta-Lyase), die in die Nephrotoxizität von Haloalkenen involviert sind, bei Ratten zehnmal größer als beim Menschen.

Compound B

Bei Wistar-Ratten führte die dreistündige Exposition von Compound B-Konzentrationen bis zu 2400 ppm (0,24%) zu keinen negativen Auswirkungen auf die Nierenparameter oder Gewebshistologie.

Kanzerogenese

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenese durchgeführt. Im Ames-Test konnte kein mutagener Effekt beobachtet werden, an Säugetier-Zellkulturen konnten keine chromosomalen Veränderungen induziert werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffflasche (PEN/PP) zu 250 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Zum Verdampfen für die Inhalationsnarkose.
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie GmbH
Lemböckgasse 61/3.OG
1230 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21565

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

02/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten