

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevofluran Zeosys 100 % Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Enthält Sevofluran 100% V/V

Das Arzneimittel besteht nur aus dem Wirkstoff.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation.

Sevofluran Zeosys ist eine nicht entflammbare flüchtige Flüssigkeit.

Sie wird durch Inhalation des Dampfs angewendet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sevofluran Zeosys ist angezeigt zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) bei Erwachsenen und Kindern aller Altersgruppen, einschließlich reifer Neugeborener (Details zu Altersgruppen siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Prämedikation richtet sich nach dem Bedarf des einzelnen Patienten und liegt im Ermessen des Anästhesisten.

Anästhesie in der Chirurgie

Sevofluran Zeosys darf nur mittels speziell für Sevofluran kalibrierten Verdampfern angewendet werden, sodass die zugeführte Konzentration genau kontrolliert werden kann. Die MAC-Werte (Minimale Alveolare Konzentration) für Sevofluran nehmen mit dem Alter und der zugesetzten Menge von Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas) ab.

Die Tabelle zeigt die durchschnittlichen MAC-Werte für unterschiedliche Altersgruppen.

Tabelle 1: MAC Werte entsprechend dem Alter erwachsener und pädiatrischer Patienten		
Alter (Jahre)	Sevofluran Zeosys 100% Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation in Sauerstoff	Sevofluran Zeosys 100% Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation in 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 Monate*	3,3%	2,0%**
1 - < 6 Monate	3,0%	
6 Monate - < 3 Jahre	2,8%	
3 – 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* reife Neugeborene, MAC-Werte bei Frühgeborenen wurden nicht bestimmt.

** Bei Kindern 1 - < 3 Jahre wurden 60% N₂O/40% O₂ angewendet.

Narkoseeinleitung

Die Dosierung ist individuell anzupassen und – unter Berücksichtigung von Alter und klinischem Zustand des Patienten – so lange zu titrieren, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist. Vor Beginn der Sevofluran-Inhalation können kurzwirksame Barbiturate oder andere geeignete Arzneimittel intravenös verabreicht werden.

Eine Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Sevofluran kann erreicht werden durch Inhalation von 0,5 -1,0 % Sevofluran in Sauerstoff (O₂) mit oder ohne Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas), wobei die Konzentration von Sevofluran in Schritten von 0,5 -1,0 % bis auf maximal 8 % bei Erwachsenen und Kindern erhöht wird, bis die erforderliche Anästhesietiefe (Narkosetiefe) erreicht ist.

Bei Erwachsenen wird in der Regel bei inspiratorischen Konzentrationen von bis zu 5% eine für die Chirurgie ausreichende Anästhesietiefe in weniger als 2 Minuten erreicht; bei Kindern wird in der Regel bei inspiratorischen Konzentrationen von bis zu 7% eine für die Chirurgie ausreichende Anästhesietiefe in weniger als 2 Minuten erreicht.

Für die Einleitung der Anästhesie nicht vorbehandelter Patienten können inspiratorische Konzentrationen von bis zu 8% eingesetzt werden.

Aufrechterhaltung der Narkose

Die für chirurgische Eingriffe ausreichende Narkosetiefe kann durch Inhalation von 0,5- 3 % Sevofluran in Sauerstoff (O₂) mit oder ohne begleitende Gabe von Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas) aufrechterhalten werden.

Aufwachphase

Die Aufwachphase nach einer Sevofluran-Anästhesie ist in der Regel kurz. Daher benötigen die Patienten frühzeitig postoperative Analgetika.

Wie auch bei anderen halogenierten Inhalationsanästhetika (Inhalationsnarkotika) sollte eine wiederholte Anwendung innerhalb einer kurzen Zeitspanne nur mit Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Mit zunehmendem Lebensalter nehmen die MAC-Werte ab. Die durchschnittliche Sevofluran Konzentration, die erforderlich ist um die MAC bei einem 80-jährigen Patienten zu erreichen, liegt bei etwa 50% der Konzentration, die bei einem 20-jährigen Patienten benötigt wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Sevofluran Zeosys darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Vorgeschichte nicht aufgeklärter mittelschwerer/schwerer Störung der Leberfunktion, bei denen es nach Anwendung halogenierter Anästhetika zu Gelbsucht, Fieber und/oder Eosinophilie gekommen ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund der geringen Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin größer als 133 µmol/l) ist die Sicherheit der Anwendung von Sevofluran bei dieser Patientengruppe nicht vollständig geklärt. Sevofluran Zeosys sollte deshalb bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

In einigen Studien an Ratten wurde eine Nephrotoxizität bei Exposition mit höheren als im klinischen Alltag zu erwartenden Mengen von Compound (Komponente) A (Pentafluorisopropenyl-fluormethyl-ether (PIFE)) festgestellt. Der Mechanismus für diese Nierentoxizität bei Ratten ist nicht bekannt und die Relevanz für den Menschen nicht erwiesen. (siehe Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit.)

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine postoperative Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Tabelle 1 bezüglich der MAC-Werte der verschiedenen Altersgruppen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation

Sevofluran Zeosys muss entweder mittels einer Gesichtsmaske oder über einen endotrachealen Tubus verabreicht werden. Sevofluran darf nur von Personen angewendet werden, die in der Durchführung von Allgemeinanästhesien geschult sind. Die Ausrüstung zum Freihalten der Atemwege, zur künstlichen Beatmung, Sauerstoffanreicherung sowie zur Herz-Kreislauf-Wiederbelebung muss sofort verfügbar sein.

Sevofluran Zeosys darf nur mittels speziell für Sevofluran kalibrierten Verdampfern angewendet werden, sodass die zugeführte Konzentration genau kontrolliert werden kann. Wenn das CO₂-Absorbens ausgetrocknet ist, muss dieses vor der Anwendung von Sevofluran Zeosys ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere halogenierte Anästhetika (z. B. bei Patienten, bei denen es nach einer Narkose mit einem dieser Anästhetika zu Leberfunktionsstörungen, Fieber oder Leukozytose unbekannter Genese gekommen ist).

Sevofluran Zeosys darf nicht angewendet werden, wenn aus der Vorgeschichte eine Hepatitis aufgrund eines halogenierten Inhalationsanästhetikums bestätigt ist oder eine nicht geklärte mittelschwere bis schwere Störung der Leberfunktion mit Gelbsucht, Fieber und Eosinophilie nach einer Narkose mit Sevofluran bekannt ist.

Sevofluran Zeosys ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten genetischen Disposition zu einer malignen Hyperthermie.

Sevofluran Zeosys ist kontraindiziert bei Patienten bei denen eine Allgemeinanästhesie kontraindiziert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sevofluran Zeosys kann eine Atemdepression verursachen, die durch Narkotika in der Prämedikation oder andere eine Atemdepression auslösende Arzneimittel verstärkt werden kann. Die Atemfunktion sollte überwacht und falls erforderlich unterstützt werden.

Sevofluran darf nur von Personen angewendet werden, die in der Durchführung von Allgemeinanästhesien geschult sind. Die Ausrüstung zum Freihalten der Atemwege, zur künstlichen Beatmung, Sauerstoffanreicherung sowie zur Herz-Kreislauf-Wiederbelebung muss sofort verfügbar sein.

Alle Patienten unter Sevofluran Narkose sind kontinuierlich zu überwachen, einschließlich Elektrokardiogramm (EKG), Blutdruckmessung, Sauerstoffsättigung und des endexpiratorischen CO₂ Partialdrucks.

Die aus dem Verdampfer freigesetzte Konzentration Sevofluran muss genau bekannt sein. Da sich flüchtige Anästhetika in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden, dürfen nur speziell für Sevofluran kalibrierte Verdampfer angewendet werden.

Die Anwendung einer Allgemeinanästhesie muss individuell auf das Ansprechen des Patienten ausgerichtet werden.

Mit zunehmender Narkosetiefe sinkt der Blutdruck und nimmt die Atemdepression zu.

Maligne Hyperthermie

Bei empfänglichen Patienten kann die Anwendung von Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf und dem klinischen Syndrom der malignen Hyperthermie (krankhafte Erhöhung der Körpertemperatur) führt.

Das klinische Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch Hyperkapnie und kann sich durch Rigidität der Skelettmuskulatur, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und/oder instabilen Blutdruck äußern. Einige dieser Symptome können auch während einer flachen Anästhesie, akuter Hypoxie, Hyperkapnie und Hypervolämie auftreten.

In klinischen Studien wurde ein Fall von maligner Hyperthermie gemeldet. Darüber hinaus wurden nach Markteinführung weitere Fälle von maligner Hyperthermie gemeldet, darunter auch einige mit tödlichem Verlauf.

Die Behandlung umfasst das sofortige Absetzen der auslösenden Substanzen (z.B. Sevofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium (für weitere Hinweise ziehen Sie bitte die Fachinformation von Dantrolen-Natrium zu Rate) sowie das Ergreifen unterstützender Maßnahmen. Dazu gehören intensive Bemühungen zur Normalisierung der Körpertemperatur, eine angemessene Unterstützung von Atmung und Kreislauf sowie das Management von Anomalien im Elektrolyt- bzw. Säure-Base-Haushalt. Ein Nierenversagen kann zeitverzögert auftreten; der Urinfluss muss überwacht und, wenn möglich, aufrechterhalten werden.

Perioperative Hyperkaliämie

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte bei pädiatrischen Patienten in der postoperativen Phase zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne Muskeldystrophie, scheinen am gefährdetsten zu sein. In den meisten, jedoch nicht in allen, beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Suxamethonium angewendet. Bei diesen Patienten waren außerdem die Kreatinkinase-Spiegel im Serum deutlich erhöht und in einigen Fällen wurde Myoglobin mit dem Urin ausgeschieden. Trotz der Ähnlichkeiten zur malignen Hyperthermie zeigte keiner dieser Patienten Anzeichen oder Symptome wie Muskelsteifigkeit oder einen erhöhten Stoffwechsel. Frühzeitiges und energisches Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen.

Es gibt vereinzelte Berichte über das Auftreten einer QT-Verlängerung, sehr selten verbunden mit Torsade de pointes (in Ausnahmefällen tödlich). Daher sollte Sevofluran Zeosys bei anfälligen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

In Einzelfällen traten bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Pompe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf.

Eine Allgemeinanästhesie, einschließlich einer solchen mit Sevofluran, sollte bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Leber

Nach Markteinführung wurden sehr selten leichte, mittelschwere oder schwerwiegende Fälle von postoperativen Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht gemeldet.

Wenn Sevofluran Zeosys bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung angewendet wird, ist eine klinische Bewertung erforderlich. Dies gilt auch, wenn der Patient mit Arzneimitteln behandelt wird, die bekanntermaßen die Leberfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die in relativ kurzer Zeit wiederholt halogenierte Kohlenwasserstoffe einschließlich Sevofluran erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen.

Allgemein

Bei der Aufrechterhaltung der Narkose führt eine steigende Konzentration von Sevofluran zu einem dosisabhängigen Blutdruckabfall. Sehr starker Blutdruckabfall kann mit der Narkosetiefe zusammenhängen und kann in diesem Fall durch eine Verringerung der Sevoflurankonzentration korrigiert werden.

Besondere Vorsicht bei der Dosisfindung ist geboten bei Patienten, die hypovolämisch, hypotonisch oder in anderer Weise hämodynamisch beeinträchtigt sind, z. B. durch die Begleitmedikation.

Wie bei der Anwendung aller Anästhetika ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit besonders auf die hämodynamische Stabilität zu achten, um eine Myokardischämie zu verhindern.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Sevofluran zur Anästhesie in der Geburtshilfe, weil die relaxierende Wirkung auf den Uterus das Risiko für Blutungen der Gebärmutter erhöht (siehe Abschnitt 4.6).

Die Erholung von der Allgemeinanästhesie muss sorgfältig überwacht werden, bevor die Patienten aus dem Aufwachraum entlassen werden. Das Aufwachen nach einer Narkose mit Sevofluran erfolgt normalerweise schnell, die Patienten benötigen daher möglicherweise bereits zu einem früheren Zeitpunkt postoperative Schmerzmittel. Obwohl das Wiedererlangen des Bewusstseins nach Anwendung 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 Kindern kann rasches Aufwachen mit Agitation und Abwehrreaktionen (in etwa 25% der Fälle) einhergehen.

Erfahrungen aus der wiederholten Anwendung von Sevofluran sind sehr begrenzt. Es wurden jedoch keine offensichtlichen Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen der Erst – und der Folgeanwendung beobachtet.

Bei Patienten mit Myasthenia Gravis sollte Sevofluran mit Vorsicht angewendet werden.

Wie auch andere halogenierte Inhalationsnarkotika kann Sevofluran in der Einleitungsphase Husten verursachen.

Auswechseln von ausgetrocknetem CO₂ Absorber

In seltenen Fällen wurde bei der Anwendung von Sevofluran zusammen mit ausgetrockneten CO₂-Absorbern über extreme Hitze, Rauch und/oder spontanes Feuer im Narkosegerät berichtet, insbesondere bei Absorbern, die Kaliumhydroxid enthielten (z. B. Baralyme). Ein ungewöhnlich verzögerter Anstieg oder ein unerwarteter Abfall der inspiratorischen Sevofluran-Konzentration verglichen mit den Einstellungen am Verdampfer können mit einer Überhitzung des CO₂-Absorber-Behälters in Zusammenhang stehen.

Wenn der CO₂-Absorber austrocknet, kann es zu einer exothermen Reaktion, verstärktem Sevofluran-Abbau und der Bildung von Abbauprodukten kommen. 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 Atemkreissystem eines experimentellen Narkosegeräts bei Verwendung von trockenen CO₂-Absorbern und maximalen Sevoflurankonzentrationen (8 %) über einen längeren Zeitraum (≥2 Stunden) beobachtet. Die beobachteten Formaldehyd Konzentrationen (bei Verwendung von Natriumhydroxid-haltigen Absorbern) stimmten mit den Konzentrationen überein, bei denen leichte respiratorische Irritationen bekannt sind. Die klinische Relevanz der Abbauprodukte, die bei diesem extremen experimentellen Modell entstanden, ist nicht bekannt.

Wenn der behandelnde Arzt ein Austrocknen des CO₂-Absorber vermutet, muss der Absorber vor der Anwendung von Sevofluran ausgewechselt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Austrocknung des CO₂-Absorbers nicht immer zu einer Farbänderung des Farbindikators führt. Aus diesem Grund darf das Ausbleiben einer Farbänderung nicht als Bestätigung für ausreichende Feuchtigkeit angesehen werden. CO₂-Absorber sollten unabhängig vom Farbindikator regelmäßig ausgewechselt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund der geringen Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl) ist die Sicherheit der Anwendung von Sevofluran bei dieser Patientengruppe nicht vollständig geklärt. Sevofluran Zeosys sollte deshalb bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

In einigen Studien an Ratten wurde eine Nephrotoxizität bei Exposition mit höheren als im klinischen Alltag zu erwartenden Mengen von Compound A (Pentafluorisopropenyl-fluormethyl-ether (PIFE)) festgestellt. Der Mechanismus für diese Nierentoxizität bei Ratten ist nicht bekannt und die Relevanz für den Menschen nicht erwiesen. (siehe Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit.)

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine postoperative Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Neurochirurgie und Neuromuskuläre Erkrankungen

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

Krampfanfälle

Seltene Fälle von Krampfanfällen wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran berichtet.

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht, die bei Kindern und jungen Erwachsenen sowie bei älteren Erwachsenen mit und ohne prädisponierte Risikofaktoren aufgetreten sind. Vor Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit einem Risiko für Krampfanfälle ist eine klinische Beurteilung durchzuführen. Bei Kindern sollte die Narkosetiefe begrenzt werden. Ein EEG kann die optimale Dosierung von Sevofluran ermöglichen und kann bei Patienten mit einer entsprechenden Prädisposition dazu beitragen, die Entstehung von Krampfanfällen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4 Kinder und Jugendliche).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran war mit Krampfanfällen verbunden. Viele dieser Krampfanfälle traten bei Kindern und Jugendlichen ab einem Lebensalter von 2 Monaten, meistens ohne prädisponierte Risikofaktoren, auf. Vor Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit einem Risiko für Krampfanfälle ist eine klinische Beurteilung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4. Krampfanfälle).

Bei Kindern wurden dystonische Bewegungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beta-Sympathomimetika (wie Isoprenalin) und Alpha- und Beta-Sympathomimetika (wie Epinephrin (Adrenalin) und Norepinephrin (Noradrenalin)) sollten wegen des Risikos ventrikulärer Arrhythmien während einer Narkose mit Sevofluran mit Vorsicht angewendet werden.

Die Dosis von Epinephrin und Norepinephrin zur lokalen Hämostase bei subkutaner Injektion oder bei Injektionen ins Zahnfleisch sollte begrenzt werden, z.B. 0,1 mg Epinephrin innerhalb von 10 Minuten oder 0,3 mg innerhalb von 1 Stunde bei Erwachsenen. Die parenterale Anwendung von Epinephrin und Norepinephrin wird nicht empfohlen.

Nicht-selektive MAO-Hemmer: Es besteht die Gefahr, dass es während der Operation zu Komplikationen kommt. Es wird allgemein empfohlen, die Behandlung 2 Wochen vor der Operation abzusetzen.

Sevofluran kann bei Patienten, die mit Calciumantagonisten, im Besonderen mit Dihydropyridin-Derivaten, behandelt werden, zu ausgeprägter Hypotonie führen.

Auf Grund des Risikos für zusätzliche negativ inotrope Wirkungen ist bei gleichzeitiger Gabe von Calciumantagonisten und Inhalationsanästhetika Vorsicht angebracht.

In seltenen Fällen wurde die gleichzeitige Anwendung von Suxamethonium und Inhalationsanästhetika mit einem Anstieg der Serum-Kalium Spiegel in Verbindung gebracht, die bei pädiatrischen Patienten in der postoperativen Phase zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod geführt haben.

Es wurde gezeigt, dass Sevofluran bei gleichzeitiger Anwendung mit einer großen Anzahl üblicherweise in der Anästhesie verwendeter Arzneimittel sicher und wirksam ist, wie z.B. mit Arzneimitteln, die auf das zentrale oder periphere Nervensystem wirken, Muskelrelaxantien, Antibiotika (einschließlich Aminoglykoside), Hormonen und synthetischen Ersatzstoffen, Blutderivaten sowie kardiovaskulären Arzneimitteln (einschließlich Epinephrin).

Epinephrin/Adrenalin

Sevofluran bewirkt ähnlich wie Isofluran eine Myokardsensibilisierung und erhöht die Anfälligkeit für durch exogene Epinephrin-Gaben induzierte Herzrhythmusstörungen.

Indirekte wirkende Sympathomimetika

Es besteht die Gefahr, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Sevofluran und indirekten Sympathomimetika (Amphetamine, Ephedrin) eine akute hypertensive Episode auftritt. Eine Unterbrechung der Behandlung einige Tage vor der Operation ist daher vorzuziehen.

Beta-Blocker

Sevofluran kann die negativ inotropen, chronotropen und dromotropen Wirkungen von Beta-Blockern verstärken (durch Blockade der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen).

Die Patienten sollen darauf aufmerksam gemacht werden, dass eine Beta-Blocker-Therapie nicht unterbrochen werden sollte und ein abruptes Absetzen in jedem Fall zu vermeiden ist. Der Anästhesist ist über die Beta-Blocker-Therapie zu informieren.

Verapamil

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

CYP2E1 Induktoren

Arzneimittel und Stoffe, die die Aktivität des Cytochrom P450 Isoenzymes CYP2E1 erhöhen (z.B. Isoniazid und Alkohol), können den Metabolismus von Sevofluran erhöhen und zu einem beträchtlichen Anstieg der Fluoridkonzentration im Plasma führen. Die gleichzeitige Anwendung von Sevofluran und Isoniazid kann die hepatotoxischen Wirkung von Isoniazid potenzieren.

Johanniskraut

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

Barbiturate

Sevofluran ist mit den in der chirurgischen Praxis allgemein angewendeten Barbituraten kompatibel.

Benzodiazepine und Opioide

Benzodiazepine und Opioide senken vermutlich die MAC-Werte von Sevofluran in der gleichen Weise wie andere Inhalationsanästhetika. Sevofluran ist mit den in der chirurgischen Praxis allgemein angewendeten Benzodiazepinen und Opioiden kompatibel.

Opioide wie Alfentanil und Sufentanil können in Kombination mit Sevofluran zu einem synergistischen Abfall der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atmung führen.

Distickstoffmonoxid (N₂O, Lachgas)

Wie bei anderen halogenierten flüchtigen Anästhetika sinken bei gleichzeitiger Anwendung mit Distickstoffmonoxid die MAC-Werte. Das MAC-Äquivalent sinkt um ca. 50 % bei Erwachsenen und ca. 25 % bei pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 4.2 - Aufrechterhaltung).

Muskelrelaxantien

Wie andere Inhalationsanästhetika beeinflusst Sevofluran die Intensität und die Dauer der neuromuskulären Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien. Sevofluran verstärkt bei Anwendung als Ergänzung zu einer Anästhesie mit Alfentanil-Distickstoffmonoxid eine durch Pancuronium, Vecuronium oder Atracurium induzierte neuromuskuläre Blockade.

Die Dosisanpassung dieser Muskelrelaxantien bei gleichzeitiger Anwendung mit Sevofluran sind ähnlich der unter Isofluran. Die Auswirkungen von Sevofluran auf Suxamethonium und die Dauer der depolarisierenden neuromuskuläre Blockade wurden nicht untersucht.

Da eine Verstärkung der Wirkung der Muskelrelaxantien einige Minuten nach Beginn der Sevoflurananwendung beobachtet wird, kann eine Dosis-Verringerung der Muskelrelaxantien während der Einleitung der Anästhesie die Zeitspanne verlängern, bis die Bedingungen für eine endotracheale Intubation erreicht sind oder zu einer unzureichenden Muskelrelaxation führen.

In der Gruppe nicht- depolarisierender Muskelrelaxantien wurden die Wechselwirkungen mit Vecuronium, Pancuronium and Atracurium untersucht. Bei Fehlen von spezifischen Richtlinien: (1) verringern Sie keinesfalls die Dosis von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bei endotrachealer Intubation; und (2) während der Aufrechterhaltung der Anästhesie kann die Dosis von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wahrscheinlich im Vergleich zu einer Distickstoffmonoxid/Opioid-Anästhesie reduziert werden. Zusätzliche Gaben von Muskelrelaxantien sollten in Abhängigkeit von neuromuskulärem Monitoring verabreicht werden.

Wie bei andern Wirkstoffen, können nach Anwendung intravenöser Anästhetika (z.B. Propofol) geringere Konzentrationen von Sevofluran erforderlich sein.

In Folge erhöhter CY2E1 Aktivität wurden signifikant erhöhte Fluoridkonzentrationen im Plasma beobachtet.

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 seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei der Anwendung von Sevofluran bei stillenden Müttern ist Vorsicht geboten.

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie bei der Ausübung von Tätigkeiten, die geistige Aufmerksamkeit erfordern, wie dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen, für eine gewisse Zeit nach der Narkose beeinträchtigt sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten dürfen daher nach einer Narkose mit Sevofluran über einen angemessenen Zeitraum hinweg keine Fahrzeuge führen.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle starken Inhalationsanästhetika kann Sevofluran Zeosys eine dosisabhängige kardiale und respiratorische Depression hervorrufen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht oder mäßig ausgeprägt und von vorübergehender Dauer. Postoperativ wurden häufig Übelkeit, Erbrechen und Delirium beobachtet, mit einer Inzidenz, die vergleichbar mit anderen Inhalationsanästhetika ist. Solche Nebenwirkungen treten häufig nach Operationen und Allgemeinanästhesie auf und können auf das Inhalationsanästhetikum, auf andere intraoperativ oder postoperativ angewendete Arzneimittel und auf das Ansprechen des Patienten auf den chirurgischen Eingriff zurückzuführen sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren:
 Bei Erwachsenen: Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen
 Bei älteren Patienten: Bradykardie, Hypotonie, Übelkeit;
 Bei Kindern: Agitiertheit, Husten, Erbrechen und Übelkeit

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Alle unerwünschten Wirkungen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung, die zumindest möglicherweise mit Sevofluran in Zusammenhang standen, sind in der unten angeführten Tabelle aufgelistet, klassifiziert nach MedDRA Organsystem Kategorie, bevorzugtem Terminus und Häufigkeit des Auftretens.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
 Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig (von $\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich (von $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten (von $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nach der Markteinführung 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 Häufigkeitsangabe ist „nicht bekannt“.

Die Art, Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Sevofluran behandelt wurden, war vergleichbar mit den Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Referenzarzneimitteln behandelt wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung

Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung		
<i>Organsystem</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Nebenwirkung</i>
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen ¹ Anaphylaxie ähnliche Reaktionen Überempfindlichkeit ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie Leukozytose
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Gelegentlich	Agitiertheit Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig nicht bekannt	Somnolenz Schwindel Kopfschmerzen Krämpfe ^{2,3} Dystonie Erhöhter intrakranieller Druck

Herzerkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich nicht bekannt	Bradykardie Tachykardie Vollständiger AV Block Vorhofflimmern Arrhythmie Ventrikuläre Extrasystolen Supraventrikuläre Extrasystolen Extrasystolen Herzstillstand ⁴ QT Verlängerung mit Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Häufig	Hypotonie Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Häufig Gelegentlich nicht bekannt	Husten Atembeschwerden Atemdepression Laryngospasmus Atemwegsobstruktion Apnoe Hypoxie Asthma Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Keuchende Atemgeräusche ¹ Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig nicht bekannt	Übelkeit Erbrechen Übermäßiger Speichelfluss Pankreatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich nicht bekannt	Harnverhalt Glykosurie Akutes Nierenversagen
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 Hautausschlag ¹ Gesichtsschwellung ¹ Urtikaria
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	nicht bekannt	Hyperkaliämie
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	nicht bekannt	Muskelzucken

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig nicht bekannt	Schüttelfrost Fieber Hypothermie Beschwerden im Brustbereich ¹ Maligne Hyperthermie ^{1,2} Ödeme
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Anormale Blutglucosewerte Anormale Leberfunktionstests ⁵ Anormale Leukozytenzahl Erhöhter Aspartat-Amino-Transferase-Spiegel Erhöhter Fluorid-Spiegel im Blut ⁶ Erhöhter Alanin-Amino-Transferase-Spiegel Erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut Erhöhter Lactat-Dehydrogenase-Spiegel im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Hypothermie

¹ Siehe Abschnitt 4.8 - Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Siehe Abschnitt 4.8 - Kinder und Jugendliche

⁴ Seit der Markteinführung gibt es nur sehr wenige Meldungen über einen Herzstillstand in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran.

⁵ Gelegentliche Fälle von vorübergehenden Veränderungen der Leberfunktionstests wurden bei Anwendung von Sevofluran und Referenzarzneimitteln berichtet.

⁶ Ein vorübergehender Anstieg der anorganischen Fluorid-Konzentration im Serum kann während und nach der Sevofluran-Narkose beobachtet werden. Siehe auch *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während und nach der Sevofluran-Narkose kann es zu einem vorübergehenden Anstieg der anorganischen Fluorid-Konzentration im Serum kommen. Die anorganischen Fluorid-Konzentrationen erreichen in der Regel innerhalb von zwei Stunden nach der Sevofluran-Anästhesie ihr Maximum und gehen anschließend innerhalb von 48 Stunden nach dem Narkoseende wieder auf präoperative Werte zurück. In klinischen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen den erhöhten Fluorid-Konzentrationen und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion festgestellt werden.

In seltenen Fällen wurde über eine postoperative Hepatitis berichtet. Außerdem wurden nach der Markteinführung in seltenen Fällen Leberversagen und Lebernekrose in Zusammenhang mit der Anwendung starker flüchtiger Anästhetika, einschließlich Sevofluran, gemeldet. Allerdings lassen diese Berichte keine gesicherte Aussage zur Inzidenz oder einem Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran zu (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (einschließlich Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, Keuchen, Beschwerden im Brustbereich, Gesichtsschwellung oder anaphylaktische Reaktionen), insbesondere in Zusammenhang mit einer berufsbedingten Langzeitexposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Sevofluran.

Bei empfindlichen Personen können starke Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf führen und ein klinisches Syndrom auslösen kann, das als maligne Hyperthermie bekannt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Viele dieser Anfälle traten bei Kindern und jungen Erwachsenen ab einem Alter von 2 Monaten auf, wobei meist keine prädisponierenden Risikofaktoren vorlagen. In einigen Fällen wurden keine anderen Arzneimittel gleichzeitig gegeben, und mindestens ein Fall wurde durch Elektroenzephalographie (EEG) bestätigt.

Obwohl es sich in vielen Fällen um einzelne Krampfanfälle handelte, die sich spontan oder nach Behandlung lösten, wurden auch Fälle mit mehrfachen Krampfanfällen berichtet.

Die Krampfanfälle sind während oder kurz nach der Sevofluran-Induktion aufgetreten, in Notfällen und während der postoperativen Erholung bis zu einem Tag nach der Anästhesie. Bei Patienten mit potenziellem Krampfanfallrisiko ist daher vor Anwendung von Sevofluran eine klinische Beurteilung im Einzelfall durchzuführen (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Atemdepression und Kreislaufstörungen.

Im Falle einer Überdosierung sind die folgenden Maßnahmen zu ergreifen:

Die Zufuhr von Sevofluran ist zu unterbrechen, die Atemwege des Patienten sind freizuhalten und es sollte eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff sowie eine Unterstützung der kardiovaskulären Funktionen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum, Halogenierte 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:

$$\log_{10} P_{\text{vap}} = A + B/T, \text{ wobei } A = 8,086$$
$$B = - 1726,68$$
$$T = ^\circ\text{C} + 273,16^\circ\text{K (Kelvin)}$$

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 nur Restspuren von Wasser enthalten (nicht mehr als 500 ppm), die für den Schutz gegen die möglicherweise vorhandenen Lewis-Säuren ausreichend waren. 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-haltige), 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-haltigen 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 – Eingeschränkte Nierenfunktion 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 Kreisläufen, 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 – Leber und Abschnitt 4.8.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Basierend auf den Messungen der Serumkreatininkonzentrationen beeinträchtigt Sevofluran nach bisherigen Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dl bzw. 130 µmol/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 fluorierte 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 aufrechterhalten 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 substanziell 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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Schrumpffolie überzogene 250 ml Glas-Flaschen (Typ I) mit Schraubverschluss (blau/gelb Polypropylen) mit Dichtung aus Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichtetem Silikon.

Aluminiumflaschen mit 250 ml Inhalt, innen mit Schutzlack aus Epoxyphenolharz beschichtet. Die Flaschen sind verschlossen mit einem integrierten Ventil-Verschluss. Dieser enthält Komponenten aus Edelstahl, Nylon, Ethylen-Propylen Copolymer (EPDM) und Polyethylen, welche mit dem Produkt in Kontakt kommen.

Packungsgrößen:

4 Flaschen zu je 250 ml

6 Flaschen zu je 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sevofluran Zeosys darf nur in speziell für Sevofluran kalibrierten Verdampfern angewendet werden. Dabei müssen Füllsysteme verwendet werden, die entweder speziell für die Anschlüsse an die Verdampfer entwickelt wurden oder andere Sevofluran spezifische Verdampfer-Füllsysteme.

Kohlendioxidabsorber dürfen während der Anwendung von Inhalationsanästhetika nicht austrocknen. Es wurden Fälle berichtet, bei denen es aufgrund der Interaktion von halogenierten Anästhetika mit ausgetrockneten Kohlendioxidabsorbern zur Bildung von Kohlenmonoxid kam. Um das Risiko der Kohlenmonoxidbildung in Rückatmungssystemen und damit die Möglichkeit von erhöhten Carboxyhämoglobin - Spiegeln zu minimieren, dürfen CO₂-Absorber nicht austrocknen.

In seltenen Fällen kam es zu extremer Hitzeentwicklung, Rauch und Feuer im Narkosegerät, wenn Sevofluran mit ausgetrockneten CO₂-Absorbern verwendet wurde.

Wenn eine Austrocknung des CO₂-Absorbers vermutet wird, ist er zu ersetzen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ZeoSys Medical GmbH
Im Biotechnologiepark 9
14943 Luckenwalde
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

95485.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.10.2017

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig