

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
&
PACKUNGSBEILAGE**

SEVORANE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevorane Quick Fill 100%, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sevofluran 100%

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

Eigenschaften:

Sevoflurane ist ein fluoriertes Derivat von Methylisopropylether. Sevoflurane wird chemisch als Fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl) Ethylether identifiziert und hat ein Molekulargewicht von 200,05. Sevoflurane besitzt folgende physikalische und chemische Eigenschaften:

| | |
|--------------------------------------|--|
| Siedepunkt bei 760 mm Hg | 58,6°C |
| Dichte bei 20°C | 1,520-1,525 |
| Dampfspannung (errechnet) in mm HG** | 157 mm Hg bei 20°C 197 mm Hg bei 25°C 317 mm Hg bei 36°C |

** Gleichung für die (errechnete) Dampfspannung, mm Hg:

$\text{Log}_{10}P_{\text{vap}} = A+B/T$ wobei:

| | |
|-----|------------------------|
| A = | 8,086 |
| B = | -1726,68 |
| T = | °C + 273,16°K (Kelvin) |

Verteilungskoeffizienten bei 37°C

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

Mittlere Verteilungskoeffizienten, Bestandteil/Gas bei 25°C für Polymere, die häufig bei medizinischen Anwendungen angewendet werden;

| | |
|-------------------|------|
| Leitfähiger Gummi | 14,0 |
| Butylkautschuk | 7,7 |
| Polyvinylchlorid | 17,4 |
| Polyethylen | 1,3 |

Sevoflurane ist nicht entflammbar und nicht explosiv entsprechend der Norm 601-2-13 der Internationalen Elektrotechnik-Kommission.

Sevoflurane ist eine klare und farblose Flüssigkeit.

Sevoflurane ist nicht reizend. Es ist mischbar mit Ethanol, Ether, Chloroform und Benzol und im Wasser schwach löslich.

Abbau von Sevofluran

Sevoflurane ist stabil, wenn es bei normalen Lichtbedingungen gelagert wird. Starke Säuren und Hitze bewirken keinen Abbau von Sevoflurane.

Sevoflurane greift weder Edelstahl, Messing, Aluminium, vernickeltes Messing, verchromtes Messing noch Kupfer-Beryllium-Legierungen an.

Eine Abbaureaktion kann bei direktem Kontakt mit Kohlendioxidabsorbentien im Anästhesiekreislauf auftreten. Bei einer Anwendung zusammen mit frischen Absorbentien (entsprechend den Empfehlungen) ist der Sevofluran-Abbau minimal und die Abbauprodukte sind nicht entdeckbar oder toxisch.

Ein verstärkter Abbau wird bei einem Temperaturanstieg des Absorbentien, bei einem ausgetrockneten Absorbentien (besonders auf Kaliumhydroxid-Basis), bei steigenden Konzentrationen von Sevofluran und einer Reduzierung des Frischgasvolumens beobachtet.

Der alkalische Abbau von Sevoflurane kann über zwei Wege erfolgen: Ersterer ist das Ergebnis des Verlusts von Fluorsäure und der Bildung von Pentafluorpropenylfluormethylether (besser bekannt als Compound A), der Zweite tritt nur bei ausgetrockneten Kohlendioxidabsorbentien auf und führt zur Dissoziation von Sevoflurane in Hexafluoroisopropanol (HFIP) und Formaldehyd. HFIP ist inaktiv, nicht genotoxisch, schnell glukoroniert und ausgeschieden und seine Toxizität ist mit der von Sevoflurane vergleichbar. Das Formaldehyd ist ein Bestandteil, der während normalen Verstoffwechslungsreaktionen anwesend ist.

Ausgesetzt an einem stark ausgetrockneten Absorbentien kann der Abbau von Formaldehyd zur Bildung von Methanol und Ameisensäure führen. Bei hohen Temperaturen kann die Ameisensäure zur Bildung von Kohlenstoffmonoxid beitragen. Das Methanol kann mit Compound A reagieren, um Compound B zu bilden, der nach sukzessivem Verlust von Fluorsäure die Compounds C, D und E bildet (siehe Abschnitt 4.4). Bei sehr ausgetrockneten Absorbentien, besonders solche die Kaliumhydroxid enthalten, bilden sich Formaldehyd, Methanol, Kohlenstoffmonoxid, Compound A und eventuell einige seiner Abbauprodukte, die Compounds B, C und D.

Abbau der Lewis-Säure

Zum Schutz gegen die Lewis-Säuren in der Umgebung enthält Sevoflurane mindestens 300 ppm Wasser. Weitere Additiva oder chemische Stabilisatoren werden nicht angewendet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sevoflurane ist angezeigt zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose bei Erwachsenen und Kindern im ambulanten und stationären Bereich.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Prämedikation muss entsprechend den Bedürfnissen des einzelnen Patienten und der Empfehlung des Anästhesisten gewählt werden.

Art der Verabreichung

Sevoflurane muss mittels eines spezifisch für die Anwendung von Sevoflurane kalibrierten Verdampfers verabreicht werden, so dass die verabreichte Konzentration genau kontrolliert werden kann.

Einleitung:

Die Dosierung ist individuell, entsprechend dem Alter und klinischen Zustand des Patienten anzupassen und zu titrieren, um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Vor Beginn der Sevofluran-Inhalation können kurzwirksame Barbiturate oder andere geeignete Arzneimittel intravenös verabreicht werden. Zur Narkoseeinleitung mit Sevofluran können Trägergase wie Sauerstoff mit oder ohne Lachgas angewendet werden. Bei Erwachsenen und Kindern führen inspiratorische Konzentrationen bis zu 8% Sevoflurane in der Regel in weniger als 2 Minuten zu einer Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe.

Aufrechterhaltung:

Eine Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe kann bei Konzentrationen von 0,5-3% Sevoflurane, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Lachgas, aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 4.5 - Distickstoffmonoxid.)

Die MAC-Werte (minimale alveoläre Konzentrationen) von Sevoflurane nehmen mit dem Alter und bei Zugabe von Lachgas ab.

Die nachfolgende Tabelle gibt die mittleren MAC-Werte für verschiedene Altersgruppen an.

AUSWIRKUNG DES ALTERS AUF DIE MAC VON SEVOFLURANE

| Alter des Patienten (Jahre) | Sevofluran in 100% Sauerstoff | Sevofluran in 65%N ₂ O/35%O ₂ ** |
|-----------------------------|-------------------------------|--|
| 0-1 Monat* | 3,3% | Keine Angabe |
| 1 Monat-<6 Monate | 3% | Keine Angabe |
| 6 Monate-<3 Jahre | 2,8% | 2% |
| 3-12 | 2,5% | Keine Angabe |
| 25 | 2,6% | 1,4% |
| 40 | 2,1% | 1,1% |
| 60 | 1,7% | 0,9% |
| 80 | 1,4% | 0,7% |

*Neugeborene mit regulärer Schwangerschaftsdauer, die MAC von Frühgeborenen wurden nicht bestimmt.

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

Aufwachen:

Die Aufwachzeiten nach einer Narkose mit Sevoflurane sind meistens kurz. Daher müssen die Patienten möglicherweise eine frühzeitigere Linderung der post-operativen Schmerzen erhalten.

Senioren:

Wie bei anderen Inhalationsmittel sind normalerweise niedrigere Konzentrationen von Sevoflurane erforderlich, um die Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe aufrecht zu erhalten.

Die durchschnittliche Sevoflurane-Konzentration, die benötigt wird um MAC-Werte bei einem 80 jährigem Patienten zu erreichen, beträgt 50% der Konzentration, die für einen 20 jährigem Patienten benötigt wird.

Kinder und Jugendliche

Siehe Tabelle 1 zu den altersspezifischen MAC-Werten für pädiatrische Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte oder vermutete genetische Neigung zur malignen Hyperthermie
- Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Sevofluran oder andere halogenierte Anästhetika (z. B. Vorgeschichte von Leberfunktionsstörungen, Fieber, Leukozytose mit unbekannter Ursache und/oder Eosinophilie nach einer Anästhesie mit einer dieser Substanzen).
- Gegenanzeige für Vollnarkose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sevofluran kann eine Atemdepression auslösen, die durch eine narkotische Prämedikation oder andere Substanzen, die eine Atemdepression auslösen können, verschlimmert werden kann (siehe Abschnitt 4.5). Die Atemfunktion muss überwacht und bei Bedarf unterstützt werden.

Sevoflurane darf nur von Personen verabreicht werden, die über die Qualifikationen für die Verabreichung einer Narkose verfügen. Die notwendige Ausrüstung für eine Intubation, künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr und Herz-Kreislauf-Wiederbelebungsmaßnahmen muss unmittelbar verfügbar sein.

Die durch einem Verdampfer abgegebene Konzentration von Sevoflurane muss genau bekannt sein. Da volatile Anästhetika je nach ihren physikalischen Eigenschaften unterschiedlich sind, muss Sevoflurane mit einem Verdampfer verabreicht werden, der speziell für die Anwendung von Sevoflurane kalibriert wurde. Die Verabreichung einer Vollnarkose muss auf die individuelle Reaktion des Patienten abgestimmt werden. Die Hypotonie und die Atemdepression verstärken sich mit der Tiefe der Narkose.

In seltenen Fällen, Einzelfälle mit Torsades de Pointes assoziierten QT-Verlängerung wurden berichtet (in außergewöhnlichen Fällen auch mit tödlichem Ausgang). Vorsicht ist also geboten, wenn Sevoflurane empfindlichen Patienten verabreicht wird.

Einzelfälle von ventrikulärer Arrhythmie wurden bei pädiatrischen Patienten berichtet, die an Morbus Pompe (Glykogenose Typ II) litten.

Allgemeinanästhetika, einschließlich Sevoflurane, sollten bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen mit Vorsicht verabreicht werden.

Leberfunktionsstörungen:

Es liegen seltene Post-Marketing-Berichte über milde, moderate oder schwere postoperative hepatische Funktionsstörungen oder Hepatitis, mit oder ohne Ikterus, vor.

Eine klinische Bewertung ist erforderlich bei der Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit bereits vorliegender Lebererkrankung oder bei Patienten, die mit Arzneimittel behandelt werden, welche bekanntermaßen die Leberfunktion beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

Berichten zufolge könnte eine frühere Exposition gegenüber halogenierten Kohlenwasserstoff-Anästhetika zu vermehrten Leberschädigungen führen, vor allem dann, wenn diese innerhalb von weniger als 3 Monaten erfolgte.

Maligne Hyperthermie:

Bei entsprechend veranlagten Personen kann starken Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand des Skelettmuskelsystems auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf und einem als maligne Hyperthermie bekannten klinischen Syndrom führt. Das klinische Syndrom wird durch eine Hyperkapnie angezeigt und kann Muskelsteifheit, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und/oder instabilen Blutdruck umfassen. Einige dieser unspezifischen Anzeichen können auch während einer leichten Anästhesie, einer akuten Hypoxie, einer Hyperkapnie und einer Hypovolämie auftreten.

Ein Fall von maligner Hyperthermie wurde in den klinischen Studien berichtet. Es gab außerdem Berichte von maligner Hyperthermie nach der Markteinführung, darunter einige mit tödlichem Ausgang.

Die Behandlung schließt das Absetzen des auslösenden Faktors (z. B. Sevofluran), die intravenöse Verabreichung von Natrium-Dantrolen (für weitere Informationen zur Behandlung, lesen Sie bitte die Verschreibungsinformationen zu intravenösem Natrium-Dantrolen) sowie das Ergreifen von

unterstützenden Maßnahmen ein. Eine solche Behandlung schließt gründliche Versuche, die Körpertemperatur wieder zu normalisieren, nötigenfalls die Atmungs- und Kreislaufunterstützung und die Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushalts sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts ein. Eine Niereninsuffizienz kann nachträglich auftreten, weshalb der Harnfluss kontrolliert und wenn möglich aufrechterhalten werden sollte.

Präoperative Hyperkaliämie:

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde selten mit einer Hyperkaliämie assoziiert, die während der post-operativen Phase zu Arrhythmien und Sterbefällen bei Kindern geführt hat. Die empfindlichsten Patienten sind diejenigen, die an einer latenten oder aktiven neuromuskulären Erkrankung leiden (besonders einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne). In den meisten Fällen wurde eine gleichzeitige Anwendung von Succinylcholin beobachtet.

Eine Erhöhung der Serum-Kreatinin-Kinase und in einigen Fällen eine Myoglobinurie wurden ebenfalls bei diesen Patienten beobachtet. Trotz der vergleichbaren Präsentation der malignen Hyperthermie wurden jedoch keine Anzeichen und Symptome von Muskelsteife oder eines hypermetabolischen Zustands beobachtet. Eine schnelle und energische Behandlung der Hyperkaliämie und der andauernden Arrhythmien sowie die Einschätzung einer latenten neuromuskulären Erkrankung wird empfohlen.

Allgemeine Informationen:

Während dem Erhalt der Narkose verursacht die Erhöhung der Konzentration von Sevoflurane eine dosisabhängige Senkung des Blutdrucks. Eine zu starke Blutdrucksenkung kann in Verbindung mit der Narkosetiefe gesetzt werden und kann somit durch die Verringerung der inhalierten Konzentration von Sevoflurane korrigiert werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die Dosierung bei Patienten mit Hypovolämie, Hypotonie oder einer anderen hämodynamischen Störung, z. B. infolge gleichzeitiger Behandlungen, bestimmt wird.

Wie bei allen Anästhetika ist der Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität wichtig, um eine myokardiale Ischämie bei Patienten mit Koronararterienerkrankungen zu vermeiden.

Die Aufwachphase muss sorgfältig überwacht werden, bevor die Patienten vom Aufwachraum verlegt werden.

Obwohl Patienten im Allgemeinen einige Minuten nach der Verabreichung von Sevofluran ihr Bewusstsein wiedererlangen, wurde die Wirkung auf die intellektuelle Funktion in den zwei bis drei Tagen nach der Narkose nicht untersucht. Wie bei anderen Anästhetika können geringfügige Stimmungsveränderungen einige Tage nach der Verabreichung anhalten (siehe Abschnitt 4.7).

Austausch der CO₂-Absorber:

Seltene Fälle von extremer Hitze, Rauch und/oder spontanem Feuer im Narkosegerät wurden berichtet, wenn Sevoflurane mit einem ausgetrockneten Kohlendioxidabsorber, besonders auf der Basis von Kaliumhydroxid, angewendet wurde. In diesen Fällen kann eine anormale Verzögerung des Anstiegs oder ein unerwarteter Abfall der eingeatmeten Konzentration von Sevofluran im Vergleich zu den Einstellungen des Verdampfers mit einer Überhitzung des Kohlendioxidabsorbers verbunden werden.

Eine exotherme Reaktion, ein erhöhter Abbau von Sevoflurane und die Produktion von Abbauprodukten können auftreten, wenn der Kohlendioxidabsorber langsam ausgetrocknet ist, zum Beispiel wenn über einen längeren Zeitraum trockenes Gas durch den Kohlendioxidabsorber strömt (siehe Abschnitt „Eigenschaften“).

Abbauprodukte von Sevofluran (Methanol, Formaldehyd, Kohlenstoffmonoxid und die Compounds A, B, C und D) wurden im Atemkreislauf eines experimentellen Verdampfers beobachtet, der ausgetrocknete Kohlendioxidabsorber bei maximaler Sevofluran-Konzentrationen (8%) während längerer Zeit (≥ 2 Stunden) anwendete. Es ist bekannt, dass Formaldehyd-Konzentrationen, die im Atemkreislauf beobachtet wurden zu einer leichten Atemreizung führen können (wobei Natriumhydroxid als Absorber angewendet wurde). Die klinische Relevanz der in diesem extremen Versuchsmodell beobachteten Abbauprodukten ist nicht bekannt.

Wenn ein Austrocknungsproblem vermutet wird, muss der Kohlendioxidabsorber vor der Verabreichung von Sevofluran ersetzt werden. Ein Austrocknen des Kohlendioxidabsorbers wird nicht notwendigerweise

durch eine Veränderung des Farbindikators angezeigt. Eine nicht vorhandene Farbveränderung des Indikators sollte daher nicht als Garantie für ausreichende Feuchtigkeit betrachtet werden. Kohlendioxidabsorber sind regelmäßig auszutauschen, unabhängig von der Farbe des Indikators.

Die Regeln der guten klinischen Praxis zur Wartung der Narkosegeräte und der Anwendung von Kohlendioxidabsorbentien müssen immer eingehalten werden:

- Ersetzen Sie den Kohlendioxidabsorber, wenn Sie eine Austrocknung vermuten bzw. nach einer längeren Standzeit ohne Benutzung. Schließen Sie alle Verdampfer, auch wenn sie nicht angewendet werden und schließen Sie die Gaszufuhr in den Verdampfer nach jeder klinischen Anwendung ab sowie jedes Mal wenn eine längere Zeit ohne Anwendung vorgesehen ist.
- Kontrollieren Sie die Abstimmung zwischen der Einstellung des Sevofluran-Verdampfers und der Sevofluran-Konzentration. Eine anormale Verzögerung des Anstiegs oder ein unerwarteter Abfall der eingeatmeten Konzentration von Sevofluran im Vergleich zu den Einstellungen des Verdampfers kann mit einer Überhitzung des Kohlendioxidabsorbers verbunden werden.
- Die Produktion von extremer Hitze im Narkosegerät nach einer Überhitzung des Kohlendioxidabsorbers kann zum Scheitern der Inhalationseinleitung oder zu einer zu niedrigen Sevofluran-Narkose führen. Eine Reizung der Atemwege, unzureichende Sauerstoffsättigung, Druckerhöhung in den Atemwegen und schwierige Beatmung, schweres Ödem der Atemwege, Erytheme und hohe Carboxyhämoglobin-Konzentration wurden berichtet. Wenn eine Überhitzung des Kohlendioxidabsorbers festgestellt wird, muss die klinische Lage beurteilt und ein eventuelles Abkoppeln des Patienten vom Narkosekreislauf erwägt werden.

Niereninsuffizienz:

Wegen der begrenzten klinischen Erfahrung einer Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinämie > 1,5 mg/dl) ist die Sicherheit bei diesen Patienten noch nicht abschließend belegt. Deswegen sollte Sevofluran bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Neurochirurgie:

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

Konvulsionen:

Über seltene Fälle von Konvulsionen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran berichtet.

Die Anwendung von Sevofluran war bei Kindern und jungen Erwachsenen sowie bei älteren Erwachsenen mit oder ohne prädisponierende Faktoren mit dem Auftreten von Konvulsionen verbunden. Bei Patienten mit Risiko auf Konvulsionen ist vor der Anwendung von Sevofluran eine klinische Beurteilung erforderlich. Bei Kindern ist die Tiefe der Anästhesie zu beschränken. Das EEG kann die Bestimmung der Sevoflurandosis optimieren und zur Vermeidung der Entwicklung einer konvulsiven Aktivität bei für Konvulsionen prädisponierten Patienten beitragen (siehe Abschnitt 4.4 - Kinder und Jugendliche).

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit dem Auftreten von Konvulsionen in Zusammenhang gebracht. In zahlreichen Fällen sind Konvulsionen bei Kindern und jungen Erwachsenen, ab dem Alter von 2 Monaten, aufgetreten und die meisten Patienten hatten keine prädisponierenden Faktoren. Bei der Anwendung von Sevofluran bei Patienten, die ein Risiko auf Konvulsionen haben können, ist eine klinische Beurteilung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 - Konvulsionen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nichtselektive MAO-Hemmer: Risiko auf eine Krise während der Operation. Es wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung 2 Wochen vor dem chirurgischen Eingriff zu beenden.

Sevofluran kann bei Patienten, die mit Calciumantagonisten, insbesondere Dihydropyridin-Derivaten, behandelt werden, eine signifikante Hypotonie auslösen.

Vorsicht ist geboten, wenn Calciumantagonisten in Verbindung mit Inhalationsanästhetika angewendet werden, da ein zusätzliches Risiko auf eine negative inotrope Wirkung vorliegt.

Die gleichzeitige Anwendung von Succinylcholin mit Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serumkaliumwerte in Verbindung gebracht, die bei pädiatrischen Patienten in der postoperativen Phase zu Herzarrhythmien und zum Tod geführt haben.

Sevofluran hat sich als sicher und wirksam erwiesen, wenn es gleichzeitig mit einer großen Anzahl von normalerweise in der chirurgischen Anästhesie verwendeten Arzneimitteln verabreicht wird z. B. Neurologika, Arzneimittel mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem, Spasmolytika der Skelettmuskulatur, Antiinfektiva einschließlich Aminoglykoside, Hormone und synthetische Derivate, Blutderivate und kardiovaskuläre Medikamente einschließlich Epinephrin.

Epinephrin/Adrenalin

In Bezug auf die Sensibilisierung des Myokards auf die arrhythmogene Wirkung des exogen verabreichten Adrenalins verhält sich Sevofluran ähnlich wie Isofluran.

Indirekt wirkende Sympathomimetika

Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Sevofluran und indirekt wirkenden Sympathomimetika (Amphetamine, Ephedrin) besteht das Risiko auf eine akute hypertone Episode.

Betablocker

Sevofluran kann die negativ inotropen, chronotropen und dromotropen Wirkungen der Betablocker über eine Blockade der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen verstärken.

Verapamil

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil und Sevofluran wurde eine Änderung der atrioventrikulären Erregungsleitung beobachtet.

CYP2E1-Induktoren

Arzneimittel und Verbindungen, die die Aktivität des Isoenzym CYP2E1 des Zytochroms P450 verstärken, wie Isoniazid und Alkohol, können den Metabolismus von Sevofluran beschleunigen und eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Fluor auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Sevofluran und Isoniazid kann die hepatotoxischen Wirkungen von Isoniazid potenzieren.

Johanniskraut

Über eine schwere Hypotonie und verspätetes Aufwachen nach einer Anästhesie mit halogenierten Inhalationsanästhetika wurde bei Patienten berichtet, die eine Langzeitbehandlung mit Johanniskraut erhielten.

Barbiturate

Die Verabreichung von Sevofluran mit den normalerweise in der chirurgischen Praxis angewendeten Barbituraten ist gut verträglich.

Benzodiazepine und Opiode:

Wie bei anderen volatilen halogenierten Anästhetika können Benzodiazepine und Opiate die MAC von Sevofluran herabsetzen. Die Verabreichung von Sevofluran mit den in der chirurgischen Praxis angewendeten Benzodiazepinen und Opiaten ist gut verträglich.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sevofluran können Opiate wie Alfentanil und Sufentanil eine synergetische Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz verursachen.

Distickstoffmonoxid

Wie bei anderen volatilen halogenierten Anästhetika sinkt die MAC von Sevofluran ebenfalls bei gleichzeitiger Verabreichung mit Lachgas. Die entsprechende MAC reduziert sich um ca. 50% beim Erwachsenen und ca. 25% beim Kind (siehe Abschnitt 4.2 Aufrechterhaltung).

Substanzen, die zu neuromuskulärer Blockade führen

Wie bei anderen Inhalationsanästhetika beeinflusst Sevofluran sowohl die Intensität als auch die Dauer der neuromuskulären Blockade durch nicht-depolarisierende Myorelaxanzien. Wenn es zusätzlich zu einer Alfentanil-N₂O-Anästhesie angewendet wird, potenzialisiert Sevofluran die neuromuskuläre Blockade, die durch Pancuronium, Vecuronium oder Atracurium induziert wird. Die Dosisanpassungen dieser Myorelaxanzien, die gleichzeitig mit Sevofluran verabreicht werden, ähneln denen, die für Isofluran erforderlich sind. Die Wirkung von Sevofluran auf das Succinylcholin und die Dauer der depolarisierenden neuromuskulären Blockade wurde nicht analysiert. Eine Dosis-Verringerung der neuromuskulären Blocker während der Narkoseeinleitung kann das Auftreten von geeigneten Bedingungen für eine Intubation verzögern oder eine unangepasste Myorelaxation induzieren, denn eine Potenzialisierung der neuromuskulären Blocker wird einige Minuten nach der Einleitung der Sevofluran-Verabreichung beobachtet.

Unter den nicht-depolarisierenden Arzneimitteln wurden die Wechselwirkungen mit Vecuronium, Pancuronium und Atracurium studiert. Bei Fehlen von spezifischen Anweisungen: (1) die Dosis von nicht-depolarisierenden Myorelaxanzien für die Intubation keinesfalls verringern und (2) während der Narkose-Aufrechterhaltung kann die Dosis von nicht-depolarisierenden Myorelaxanzien im Vergleich zu der Dosis bei einer N₂O/Opiat-Narkose wahrscheinlich reduziert werden. Die Verabreichung von zusätzlichen Dosen von Myorelaxanzien muss in Abhängigkeit von der Antwort auf Stimuli erfolgen.

Nicht-empfohlene Kombinationen:

- Alpha und Beta-Sympathomimetika (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin): Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, systemische Wirkung bei parenteraler Verabreichung. Schwere ventrikuläre Rhythmusstörungen durch Erhöhung der Erregungsleitung.
- Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin): Schwere ventrikuläre Rhythmusstörungen (Erhöhung der Erregungsleitung).

Kombinationen, bei denen Vorsicht empfohlen wird:

- Betablocker: Senkung der kardiovaskulären Kompensationsreaktionen durch die Betablocker (beta-adrenergische Hemmung kann während der Wirkung der Betablocker aufgehoben sein). Allgemein gilt, dass die Behandlung mit Betablockern nicht abgesetzt werden soll und auf keinem Fall abrupt. Der Anästhesist muss über die Behandlung informiert werden.
- Alpha und Beta-Sympathomimetika (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin): Adrenalin zu örtlichen Vasokonstriktion über subkutane Injektionen oder gingival: Verabreichung auf das wirksame Mindestvolumen begrenzen.
- Indirekte Sympathomimetika: Amphetamine und Derivate (Appetithemmer, Psychostimulanzien), Ephedrin und Derivate: perioperativer Blutdruckanstieg. Bei einem programmierten Eingriff sollte die Behandlung einige Tage vor dem Eingriff unterbrochen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fortpflanzungsstudien wurden bei Ratten und Kaninchen bei Dosierungen bis zu 1 MAC durchgeführt und ergaben keinen Nachweis einer teratogenen Wirkung durch Sevoflurane. Es gibt keine adäquate kontrollierte Studie über die schwangere Frau und Sevoflurane sollte daher bei der schwangeren Frau nur wenn unbedingt notwendig eingesetzt werden.

Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Wehen und Entbindung

Die Sicherheit für Mutter und Säugling von Sevoflurane zur Anästhesie während einem Kaiserschnitt wurde in einer klinischen Studie bewiesen. Es gibt keine Studie über die Anwendung von Sevoflurane während den Wehen und der Entbindung.

Wie andere Inhalationsanästhetika hat Sevofluran Uterus-relaxierende Wirkungen, was das potentielle Risiko für Uterusblutungen erhöht. Deshalb ist eine klinische Bewertung geboten bei der Anwendung von Sevofluran als Anästhesie in der Geburtshilfe.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sevoflurane in die Muttermilch ausgeschieden wird, daher ist Vorsicht angebracht bei der Anwendung von Sevoflurane bei stillenden Müttern.

Fertilität

Studien zur Fortpflanzung wurden bei Ratten und Kaninchen in Dosen bis zu 1 MAC durchgeführt und haben keinen Nachweis einer Einschränkung der Fruchtbarkeit aufgrund von Sevoflurane ergeben.

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

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass die Ausführung von Aktivitäten, die Aufmerksamkeit erfordern, wie das Führen eines motorisierten Fahrzeugs oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen, einige Zeit nach der Vollnarkose beeinflusst sein kann. (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie bei allen starken Inhalationsanästhetika kann Sevoflurane eine dosisabhängige kardiale-und respiratorische Depression hervorrufen.

Die meisten Nebenwirkungen sind schwach bis mäßig ausgeprägt und vorübergehender Natur. Während des postoperativen Zeitraums sind Übelkeit, Erbrechen und Delirien beobachtet worden. Dies sind häufige Folgen von chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose, die auf das Inhalationsanästhetikum, andere während oder nach der Operation verabreichte Arzneimittel oder auf die Reaktion des Patienten auf die Operation zurückzuführen sein können.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind:

Bei Erwachsenen: Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen;

Bei Senioren: Bradykardie, Hypotonie und Übelkeit;

Bei Kindern: Unruhe, Husten, Erbrechen und Übelkeit.

b. Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die während der klinischen Studien oder nach dem Inverkehrbringen beobachteten Nebenwirkungen, die möglicherweise in Verbindung mit Sevofluran stehen, werden in der Tabelle hierunter angegeben,

klassifiziert in MedDRA Organsystem Kategorie und Häufigkeit ihres Auftretens. Folgende Häufigkeitsklassifizierung wurde angewendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$) einschließlich Einzelberichte. Seit dem Inverkehrbringen von Sevofluran wurde durch eine Population, deren Expositionsniveau nicht bekannt ist, spontan über Nebenwirkungen berichtet. Aus diesem Grund kann die Inzidenz dieser Nebenwirkungen nicht eingeschätzt werden und ist die Häufigkeit „nicht bekannt“.

Die Art, die Schwere und die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten beobachtet wurden, die mit Sevofluran behandelt wurden, waren vergleichbar mit jenen, die bei Patienten beobachtet wurden, die das Referenzarzneimittel erhalten hatten.

Angaben zu den Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien oder aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen hervorgegangen sind:

| Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien, sowie nach der Markteinführung mit Sevofluran am häufigsten beobachtet wurden | | |
|--|---------------|--|
| Systemorganklassen | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
| Erkrankungen des Immunsystems | Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion ¹ Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit ¹ |
| Psychiatrische Erkrankungen | Sehr häufig | Agitation |
| | Häufig | Delirium |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schläfrigkeit Schwindel Kopfschmerzen |
| | Nicht bekannt | Konvulsion ^{2, 3} Dystonie |
| Herzerkrankungen | Sehr häufig | Bradykardie |
| | Häufig | Tachykardie |
| | Gelegentlich | Kompletter atrioventrikulärer Block |
| | Nicht bekannt | Herzstillstand ⁴ , Verlängerung der QT-Zeit in Verbindung mit Torsades. |
| Gefäßerkrankungen | Sehr häufig | Hypotonie |
| | Häufig | Hypertonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig | Husten |
| | Häufig | Atemwegserkrankung Laryngospasmus |
| | Nicht bekannt | Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Pfeifende Atmung ¹ |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit Erbrechen |
| | Häufig | Hypersalivation |

| | | |
|--|---------------|--|
| Leber- und Gallenerkrankungen | Nicht bekannt | Hepatitis ^{1, 2} Leberinsuffizienz ^{1, 2} Lebernekrose ^{1, 2} |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Nicht bekannt | Pruritus Rash ¹ Urtikaria Hautausschlag Schwellung des Gesichts ¹ Akutes Ekzem ¹ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Schüttelfrost Pyrexie |
| | Nicht bekannt | Brustenge ¹ Maligne Hyperthermie ^{1, 2} |
| Untersuchungen | Häufig | Anormale Glykämie Anormale Leberfunktionstests ⁵ Anormale Anzahl weißer Blutkörperchen Anstieg der Fluorwerte ¹ |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Häufig | Hypothermie |

¹ Siehe Abschnitt 4.8 (c)

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Siehe Abschnitt 4.8 (d)

⁴ Über seltene Fälle von Herzstillstand wurde nach dem Inverkehrbringen von Sevofluran berichtet.

⁵ Gelegentlich wurde über vorübergehende Störungen der Leberfunktionstests berichtet, wenn Sevoflurane und Referenzarzneimittel angewendet wurden.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine vorübergehende Erhöhung des Serum-Fluoridwertes kann während sowie nach der Anästhesie mit Sevofluran auftreten. Die Konzentrationen des anorganischen Fluors erreichen normalerweise ihren Höhepunkt innerhalb von 2 Stunden nach dem Ende der Anästhesie und fallen innerhalb von 48 Stunden wieder auf ihre präoperativen Werte. Während den klinischen Studien waren die erhöhten Fluor-Konzentrationen nicht mit Störungen der Nierenfunktion verbunden.

Seltene Fälle postoperativer Hepatitis sind aufgetreten. Darüber hinaus wurde nach dem Inverkehrbringen im Zusammenhang mit der Anwendung starker volatiler Anästhetika, einschließlich Sevofluran, über seltene Fälle von Leberinsuffizienz und Lebernekrose berichtet. Die echte Inzidenz und der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Sevofluran und diesen Wirkungen konnten jedoch nicht mit Sicherheit festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Seltene Fälle von Überempfindlichkeit (zum Beispiel akutes Ekzem, Hautausschlag, Dyspnoe, pfeifende Atmung, Schmerzen in der Brust, Gesichtsschwellung oder anaphylaktische Reaktion) wurden berichtet, besonders in Zusammenhang mit beruflicher Langzeit-Exposition mit Inhalationsanästhetika, einschließlich Sevofluran.

Bei prädisponierten Personen können starke Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf und zu einem klinischen Syndrom führt, das unter dem Namen maligne Hyperthermie bekannt ist (siehe Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit dem Auftreten von Konvulsionen in Zusammenhang gebracht. In zahlreichen Fällen sind Konvulsionen bei Kindern und jungen Erwachsenen, ab dem Alter von 2 Monaten, aufgetreten und die meisten Patienten hatten keine prädisponierenden Faktoren. Bei der Anwendung von Sevofluran bei Patienten, die ein Risiko auf Konvulsionen haben können, ist eine klinische Beurteilung erforderlich (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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung werden folgende Maßnahmen genommen: Abbruch der Arzneimittelzufuhr, Intubation, assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff und Unterstützung der adäquaten kardiovaskulären Funktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum

ATC-Code: N01 A B08

Bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen wurde gezeigt, dass Sevoflurane ein schnell wirksames, nicht schleimhautreizendes Allgemeinanästhetikum ist. Die Verabreichung wurde mit einem schnellen und sanften Bewusstseinsverlust während der Einleitung durch Inhalation und einem schnellen Aufwachen nach dem Ende der Anästhesie verbunden.

Die Einleitung erfolgt mit minimaler Stimulierung oder Anzeichen einer Reizung der oberen Atemwege, kein Anzeichen einer Steigerung der Speichel- und Bronchialdrüsensekretion sowie Stimulierung des Zentralnervensystems. In den pädiatrischen Studien, während denen eine Maskeneinleitung praktiziert wurde, war die Inzidenz des Hustenreflexes signifikant niedriger bei Sevoflurane im Vergleich zu Halothan.

Wie bei anderen starken Inhalationsanästhetika wirkt Sevofluran dosisabhängig atemdepressiv und blutdrucksenkend.

Beim Hund und beim Menschen war bei Sevoflurane das durch Adrenalin induzierte arrhythmogene Potenzial mit dem von Isofluran vergleichbar und höher als das von Halothan. Die Studien beim Hund haben gezeigt, dass Sevoflurane die kollaterale myokardiale Durchblutung nicht verringert. Während den klinischen Studien war die Inzidenz von Ischämie und Myokardinfarkt bei den Patienten mit hohem myokardialen Ischämie-Risiko zwischen Sevoflurane und Isofluran vergleichbar.

Tierstudien haben gezeigt, dass der örtliche Blutfluss (z. B. Leber- und Nierenblutfluss sowie zerebraler Blutfluss) mit Sevoflurane erhalten bleibt. Während Tierstudien (Hund, Kaninchen) sowie klinischen Studien

waren Veränderungen in der zerebralen Hämodynamik (intrakranieller Druck, zerebraler Blutfluss/Geschwindigkeit, zerebrale Sauerstoffaufnahme und Perfusionsdruck) bei Sevofluran und Isofluran vergleichbar. Sevofluran hat einen geringfügigen Einfluss auf den intrakraniellen Druck und die Ansprechbarkeit auf CO₂ bleibt erhalten.

Sevofluran beeinträchtigt nicht die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung, auch nicht nach einer verlängerten Exposition an das Anästhetikum von ca. 9 Stunden.

Minimale alveolare Konzentration

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ist die Konzentration bei der bei 50% der Patienten eine Abwehrbewegung auf einen einzelnen Schmerzreiz von einem Hautschnitt verhindert wird. Um für Sevofluran die MAC-Äquivalente für verschiedene Altersgruppen zu konsultieren: siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.

Die MAC von Sevofluran in Sauerstoff wurde bei 2,05% für einen 40-jährigen Erwachsenen bestimmt. Wie bei anderen halogenierten Anästhetika nimmt die MAC mit dem Alter sowie durch den Zusatz von Lachgas ab.

BESCHREIBUNG DER KLINISCHEN STUDIEN

Wirksamkeit

Etliche klinische Studien wurden bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen mit Sevofluran als Anästhetikum durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass Sevofluran eine schnelle und sanfte Einleitung der Anästhesie sowie ein schnelles Aufwachen aus der Anästhesie sichert.

Verglichen mit den Referenzmitteln wurde Sevofluran mit schnelleren Einleitungszeiten und Erholungsereignissen wie Aufwachen, Befolgen von Aufforderungen und Orientierung assoziiert.

Anästhesie beim Erwachsenen

Maskeneinleitung

In den Studien mit Maskeneinleitung beim Erwachsenen hat Sevofluran eine schnelle und sanfte Einleitung der Anästhesie gesichert.

Aufrechterhaltung

In 3 ambulanten Studien und 25 Studien bei stationären Patienten mit insgesamt 3591 erwachsenen Patienten (2022 unter Sevofluran, 1196 unter Isofluran, 111 unter Enfluran, 262 unter Propofol) erwies sich Sevofluran als wirksames Mittel zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Sevofluran erwies sich als geeignetes Mittel bei neurochirurgischen Eingriffen, Kaiserschnitt, Koronararterien-"Bypass"-Operationen und bei Patienten mit Entstehungsrisiko einer Myokardischämie.

Pädiatrische Anästhesie

In zwei ambulanten Studien und drei Studien bei stationären Patienten mit insgesamt 1498 erwachsenen Patienten (837 unter Sevofluran, 661 unter Halothan) erwies sich Sevofluran als wirksames Mittel zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Maskeneinleitung

In den pädiatrischen Studien unter Anwendung der Maskeneinleitung war die Einleitungszeit statistisch signifikant kürzer und die Inzidenz von Husten statistisch signifikant niedriger mit Sevofluran als mit Halothan.

Verträglichkeit

Es wurden klinische Studien bei vielen unterschiedlichen Patientenpopulationen (Kinder, Erwachsene, ältere, niereninsuffiziente, leberinsuffiziente, adipöse Patienten, Patienten, die einen Bypass erhielten, Patienten, die mit Aminoglykosiden oder CYP3A4-Induktoren behandelt wurden, Patienten, die wiederholt operiert oder bei denen der Eingriff ≥ 6 Stunden dauerte) durchgeführt. Die Bewertung der Laborergebnisse (z. B. SGPT, SGOT, alkaline Phosphatase, Gesamtbilirubin, Serumkreatinin, Blutharnstoff) sowie die Inzidenz der Nebenwirkungen, die mit der Leber- und Nierenfunktion zusammenhängen, wie vom Untersucher berichtet, zeigte, dass Sevofluran keine klinisch signifikante Wirkung auf die Leber- und Nierenfunktion hatte und eine bestehende Leber- oder Niereninsuffizienz in diesen Patientenpopulationen nicht verstärkte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Diese Studien zeigten auch, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sevofluran und den Referenzstoffen gibt, was den Anteil der Patienten betrifft, der Veränderungen irgendeines klinischen chemischen Parameters aufweist.

Der Einfluss auf die Nierenfunktion war vergleichbar zwischen Sevofluran und den Referenzmitteln, den Anästhesiekreislauf-Typen, den verschiedenen Durchsätzen sowie zwischen den Patienten, die Fluorid-Konzentrationen $\geq 50 \mu\text{m}$ oder nicht aufwiesen.

In den Vergleichsstudien betrug die Inzidenz der Nierenfunktionsstörungen $< 1\%$ sowohl bei Sevofluran (0,17%) als bei den Referenzmitteln (0,22%; Isofluran, Halothan, Enfluran, Propofol). Die globale Inzidenz entspricht der einer allgemeinen chirurgischen Population. In allen Fällen gab es eine andere Ursache oder eine glaubhafte Erklärung für die Nierenfunktionsstörungen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

In den klinischen Studien war Sevofluran wirksam und gut verträglich, wenn es als Hauptmittel zur Aufrechterhaltung der Anästhesie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen A und B angewendet wurde. Die Anwendung von Sevofluran führte nicht zur Verschlechterung einer bereits bestehenden Leberinsuffizienz.

Zu den in Post-Marketing-Erfahrung beobachteten hepatischen Nebenwirkungen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Sevofluran wurde bei niereninsuffizienten Patienten mit Anfangswerte von Serumkreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($130 \mu\text{mole/L}$). Angesichts der Inzidenz und der Stärke der Veränderung der Serumkreatinin-Konzentrationen hat Sevofluran keine Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Löslichkeit

Die schwache Löslichkeit von Sevofluran im Blut deutet darauf, dass die alveolären Konzentrationen bei der Einleitung schnell zunehmen und nach dem Ende der Zufuhr des Inhalationsmittels schnell sinken. Dies wurde in einer klinischen Studie bestätigt, in der die inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen (F_i und F_A) gemessen wurden. Der F_A/F_i -Wert (washin) nach 30 Minuten für Sevofluran betrug 0,85. Der F_A/F_{AO} -Wert (washout) nach 5 Minuten betrug 0,15.

Verteilung

Die Wirkung von Sevofluran auf die Verdrängung von anderen Arzneimitteln aus deren Serum- oder Gewebseiweißbindung wurde nicht untersucht.

In vitro Untersuchungen zeigten, dass andere fluorierte volatile Anästhetika andere Arzneistoffe aus deren Eiweißbindung verdrängen können. Die klinische Bedeutung dieser Daten ist unbekannt. Klinische

Studien haben keine Nebenwirkung gezeigt, wenn Sevofluran an Patienten verabreicht wird, die Arzneimittel mit hoher Proteinbindung und kleinem Verteilungsvolumen (z. B. Phenytoin) einnehmen.

Stoffwechsel

Die schnelle Ausscheidung von Sevofluran über die Lunge verringert die für eine Metabolisierung zur Verfügung stehende Menge. Beim Menschen werden <5% des resorbierten Sevoflurane in Hexafluorisopropanol (HFIP) metabolisiert, mit Freisetzung von Fluorid und Kohlendioxid (oder eines Ein-Kohlenstofffragmentes). Nach der Bildung wird HFIP schnell an Glucuronsäure konjugiert und eliminiert. Weitere Metabolisierungswege für Sevofluran sind nicht bekannt. Sevofluran ist ein volatiles fluoriertes Inhalationsanästhetikum, das nicht zu Trifluoressigsäure metabolisiert wird.

Fluorid-Konzentration

Die Fluorid-Konzentrationen hängen von der Dauer der Anästhesie, der Konzentration des verabreichten Sevofluran und von der Zusammensetzung des Gasgemischs ab.

Barbiturate verursachen keine Defluorierung von Sevoflurane.

Die Fluoridspiegel waren bei etwa 7% der Erwachsenen im klinischen Studienprogramm von Abbott höher als 50 µM, jedoch wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Nierenfunktion der Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.5, CYP2E1-Induktoren).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den Toxizitätsstudien entwickelte Sevofluran keine spezifische Organtoxizität, sowohl bei einzelner als bei wiederholter Anwendung.

In einer Reproduktionsstudie hatte Sevofluran keine signifikante Wirkung auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit bei Expositionskonzentrationen, die 1.0 MAC (2,2%) erreichen konnten. Studien zur Entwicklung bei den Ratten zeigten, dass Sevoflurane nicht teratogen ist.

Umfangreiche *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen mit Sevofluran zur Mutagenität verliefen negativ. Studien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

Publizierte Studien an Tieren (inklusive Primaten) mit Dosen, die zur einer leichten bis moderaten Anästhesie führen, haben gezeigt, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des raschen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese zu einem Verlust von Zellen in dem sich entwickelnden Gehirn führt, was mit anhaltenden kognitiven Defiziten assoziiert sein kann. Die klinische Signifikanz dieser nicht-klinischen Studien ist nicht bekannt.

Compound A

Compound A ist ein Degradationsprodukt von Sevofluran, der durch den CO₂-Absorber generiert wird. Toxizitätsstudien bei der Ratte zeigten, dass der Compound A mit reversiblen Nierenläsionen assoziiert ist, die abhängig von der Konzentration und der Expositionszeit sind. Der Schwellenwert der Änderungen von klinischen Parametern der Nierenfunktion betrug 100 ppm. Alle histomorphologischen Läsionen waren reversibel.

In klinischen Studien erreichte die höchste Konzentration von Compound A im Anästhesiekreislauf mit Natronkalk als CO₂-Absorber 15 ppm bei Kindern und 32 ppm bei Erwachsenen. In den Systemen, die Baralyme® als CO₂-Absorber anwenden, wurden Konzentrationen, die 61 ppm erreichen können, beobachtet.

Die kritische Konzentration, ab welcher toxische Wirkungen beim Menschen erwartet werden müssen, ist nicht bekannt.

Obwohl die Exposition an Sevofluran in Niedrigfluss-Narkosen begrenzt ist, gab es bisher keinen Hinweis auf eine durch Compound A ausgelöste Nierenfunktionsstörung.

Compound B

In klinischen Studien überstieg die Konzentration von Compound B, die im Anästhesiekreislauf festgestellt wurde, nicht 1,5 ppm. Die Exposition durch Inhalation an Compound B bei Konzentrationen, die 2400 ppm (0,24%) während drei Stunden erreichen konnten, verursachte keine unerwünschte Wirkung auf die Nierenparameter oder auf die Gewebepathologie bei der Ratte.

Der Compound B war in einem reverse Mutationstest (Ames-Test) nicht mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine weiteren Bestandteile.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Sevorane Quick Fill 100%: Packung mit 1 oder 2 PEN-Flaschen von 250 ml mit Verbindungssystem « Quick Fill »

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

ABBVIE S.A.
Avenue Einstein 14
B-1300 WAVRE

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Sevorane Quick Fill 100%, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

BE: BE177816

LU: 2002117080

- 0341402 (1*1 FL Pen Quick Fill 250 ml)

VERKAUFSABGRENZUNG : Verschreibungspflichtiges Arzneimittel

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

A. Datum der Erteilung der Zulassung :

Sevorane Quick Fill 100%: 27/10/1997

B. Datum der letzten Verlängerung der Zulassung :

Sevorane Quick Fill 100%: 13/12/2011

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

Genehmigung: 11/2024

Version 16