

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevofluran Piramal 100 % Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sevofluran 100 %.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: keine

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation.

Klare, farblose, leicht flüchtige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen, einschließlich reifer Neugeborener (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Narkoseeinleitung

Sevofluran muss über einen speziell für die Verwendung mit Sevofluran kalibrierten Verdampfer verabreicht werden, damit die verabreichte Konzentration genau kontrolliert werden kann. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Sevofluran nimmt mit dem Alter und bei Zugabe von Lachgas (N₂O) ab. Die nachfolgende Tabelle gibt die den verschiedenen Altersgruppen entsprechenden MAC-Werte an.

Siehe Tabelle 1

Einleitung

Die Dosierung sollte individuell bestimmt werden und entsprechend dem erwünschten Effekt je nach Alter und Allgemeinzustand erfolgen. Zur Narkoseeinleitung können vor Beginn der Sevofluran-Inhalation kurzwirksame Barbiturate oder andere Einleitungsmittel intravenös verabreicht werden.

Eine Anästhesieeinleitung mit Sevofluran kann erreicht werden durch Inhalation von 0,5–1,0 % Sevofluran in Sauerstoff (O₂) mit oder ohne Lachgas (N₂O), 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 Narkosetiefe erreicht ist.

Bei Erwachsenen führen inspiratorische Konzentrationen von bis zu 5 % Sevofluran in der Regel in weniger als zwei Minuten zu einer für chirurgische Eingriffe ausreichenden Narkosetiefe. Bei Kindern führen inspiratorische Konzentrationen von bis zu 7 % Sevofluran üblicherweise in weniger als zwei Minuten zu einer ausreichenden Narkosetiefe für chirurgische Eingriffe.

Aufrechterhaltung

Eine für chirurgische Eingriffe ausreichende Narkosetiefe kann durch Konzentrationen

Tabelle 1:
MAC-Werte für Erwachsene und Kinder, abhängig vom Alter

Alter des Patienten (Jahre)	Sevofluran 100 % in Sauerstoff	Sevofluran 100 % 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 %

* Bei reifen Neugeborenen. MAC-Werte bei Frühgeborenen wurden nicht bestimmt.

** Bei Patienten im Alter von 1–< 3 Jahren wurde 60 % N₂O/40 % O₂ verwendet.

von 0,5–3 % Sevofluran mit oder ohne Lachgas (N₂O) aufrechterhalten werden.

Aufwachphase

Nach einer Narkose mit Sevofluran verlaufen die Aufwachphasen meistens kurz, die Patienten benötigen daher unter Umständen bereits früh postoperative Schmerzmittel. Nach Beendigung der Anästhesieverabreichung sollten die Atemwege des Patienten bis zum vollständigen Erwachen mit 100 % Sauerstoff beatmet werden.

Ältere Patienten

Die MAC-Werte nehmen mit dem Alter ab. Die durchschnittliche Sevofluran-Konzentration (MAC) bei einem 80-jährigen Patienten beträgt ca. 50 % der Konzentration, die bei einem 20-jährigen Patienten erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die altersabhängigen MAC-Werte in Sauerstoff mit oder ohne Lachgas für Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 1 angegeben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Ausgangsserumkreatinin größer als 1,5 mg/dl) wurde die Sicherheit der Verabreichung von Sevofluran in dieser Gruppe nicht vollständig untersucht. Sevofluran sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Inhalation. Sevofluran wird über eine Gesichtsmaske oder einen Endotrachealtubus verabreicht. Sevofluran darf nur von Personen verabreicht werden, die in der Durchführung von Allgemeinanästhesien geschult sind. Des Weiteren müssen Möglichkeiten zur Aufrechterhaltung freier Atemwege, künstlichen Beatmung, Sauerstoffanreicherung und zur Kreislaufreanimation zur sofortigen Verfügung stehen. Sevofluran muss mittels eines speziell für den Gebrauch mit Sevofluran kalibrierten Verdampfers verabreicht werden, sodass die Konzentration genau dosiert werden kann.

Falls der Kohlendioxidabsorber ausgetrocknet ist, muss er vor der Verwendung von Sevofluran ersetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Sevofluran darf nicht bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Empfindlichkeit

gegenüber Sevofluran oder anderen halogenierten Anästhetika angewendet werden (z. B. bei Patienten, in deren Vorgeschichte es nach einer Anästhesie mit einer dieser Substanzen zu Leberfunktionsstörungen, Fieber oder Leukozytose unklarer Ursache gekommen ist).

Sevofluran sollte bei Patienten mit bestätigter, durch halogenierte Anästhetika verursachter Hepatitis in der Vorgeschichte oder einer Vorgeschichte von unerklärlichen, mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Gelbsucht, Fieber und Eosinophilie nach einer Anästhesie mit Sevofluran nicht verwendet werden.

Sevofluran ist nicht bei Patienten zu verwenden, die eine bekannte oder vermutete genetische Veranlagung zu maligner Hyperthermie haben.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Sevofluran darf nur von Personen verabreicht werden, die über die erforderlichen Kenntnisse und Erfahrungen in der Allgemeinanästhesie verfügen. Möglichkeiten zur Aufrechterhaltung der Atemwege, Sauerstoffgabe und Wiederbelebung müssen unmittelbar zugänglich sein. Alle mit Sevofluran anästhesierten Patienten müssen ständig überwacht werden, dabei sind unter anderem das Elektrokardiogramm (EKG), der Blutdruck (BD), die Sauerstoffsättigung und die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration (etCO₂) zu überwachen.

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

Bei der Anwendung von halogenierten Inhalationsanästhetika wie Sevofluran kann es in Einzelfällen zu einem AV-Knotenrhythmus kommen, insbesondere wenn zuvor ein Vagolytikum wie Atropin gegeben wurde.

Das Erwachensdelirium tritt bei kleinen Kindern unter sechs Jahren etwa 2–3-mal häufiger auf als bei Erwachsenen. Agitiertheit bei der Aufwachenästhesie bei Kleinkindern wurde bei Kurzzeitanästhetika wie Sevofluran häufiger berichtet als bei einigen anderen Anästhetika mit längerer Aufwachdauer, wie Propofol und Halothan. Ein schnelles Aufwachen bei Kindern kann mit Unruhe und mangelnder Kooperation einhergehen (in etwa 25 % der Fälle).

Wie andere halogenierte Inhalationsanästhetika hat Sevofluran eine erweiternde Wirkung auf das systemische und koronare Arteriensystem. Daher sollte Sevofluran bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit Vorsicht angewendet werden, und es ist wichtig, eine normale Hämodynamik aufrechtzuerhalten, um eine Myokardischämie bei diesen Patienten zu vermeiden.

Maligne Hyperthermie

Bei empfindlichen Personen können stark wirksame Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand des Skelettmuskelsystems auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf und einem als maligne Hyperthermie bekannten klinischen Syndrom führt. Dieses klinische Syndrom wird durch eine Hyperkapnie angezeigt und äußert sich unter anderem in Form von Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und/oder Blutdruckschwankungen. Einige dieser unspezifischen Beschwerden können auch während einer leichten Narkose, einer akuten Hypoxie, einer Hyperkapnie oder einer Hypovolämie auftreten. In klinischen Studien wurde ein Fall von maligner Hyperthermie berichtet. Nach Markteinführung gab es außerdem Berichte von maligner Hyperthermie, manche davon mit tödlichem Ausgang.

Die Behandlung umfasst das Absetzen der auslösenden Mittel (z. B. Sevofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium (beachten Sie die Fachinformation von Dantrolen-Natrium i. v. für weitere Informationen zum Patientenmanagement) und die Anwendung einer unterstützenden Therapie. Solche Maßnahmen beinhalten intensive Bemühungen zur Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur, respiratorische und zirkulatorische Unterstützung sowie Stabilisierung des Elektrolythaushaltes. Da ein Nierenversagen zeitverzögert auftreten kann, ist die Nierenausscheidung zu überwachen und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie einzuleiten. Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels assoziiert, der postoperativ zu Arrhythmien und zum Tod bei Kindern geführt hat.

Perioperative Hyperkaliämie

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels assoziiert, der postoperativ zu Arrhythmien und zum Tod bei Kindern geführt hat. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Er-

krankungen, insbesondere der Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am meisten gefährdet zu sein. In fast allen derartigen Fällen wurde Succinylcholin als Begleitmedikation eingesetzt. Bei diesen Patienten wurden auch signifikant erhöhte Serum-Kreatininspiegel und in manchen Fällen auch Veränderungen der Urinwerte entsprechend einer Myoglobinurie festgestellt. Trotz der Ähnlichkeit mit maligner Hyperthermie wies keiner der Patienten Zeichen oder Symptome von Muskelstarre oder hypermetabolische Zustände auf. Frühe und intensive medizinische Intervention zur Behandlung der Hyperkaliämie und der resistenten Arrhythmie sowie anschließende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen wird empfohlen. Bei Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung sollte eine weitere Abklärung erfolgen.

Vereinzelte Fälle von verlängerter QT-Zeit berichtet – sehr selten assoziiert mit Torsade-Pointes-Tachykardien (in Ausnahmefällen tödlich). Bei dafür anfälligen Patienten sollte Sevofluran mit Vorsicht angewendet werden. Vereinzelt Fälle von ventrikulären Arrhythmien wurden bei Kindern mit Morbus Pompe berichtet. Allgemeinanästhetika, einschließlich Sevofluran, sollten bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Lebertoxizität

Nach der Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen über eine leichte, mittelschwere oder schwere postoperative Leberfunktionsstörung oder Hepatitis (mit oder ohne Ikterus) berichtet. Eine klinische Beurteilung des jeweiligen Einzelfalls ist daher erforderlich, wenn Sevofluran bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet wird oder bei Patienten zur Anwendung kommt, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen Leberfunktionsstörungen verursachen können. Bei Patienten, bei denen nach der Verabreichung anderer Inhalationsanästhetika Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Fieber ungeklärter Ursache oder Eosinophilie auftraten, wird empfohlen, die Anwendung von Sevofluran zu vermeiden, wenn eine Anästhesie mit intravenösen Arzneimitteln oder eine Regionalanästhesie möglich ist (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die in relativ kurzer Zeit wiederholt halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie auch Sevofluran, verabreicht bekommen, haben ein erhöhtes Risiko für Leberschäden.

Allgemeine Informationen

Während der Aufrechterhaltung der Narkose führt eine steigende Konzentration von Sevofluran zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdrucks. Sehr starker Blutdruckabfall kann mit der Narkosetiefe zusammenhängen und kann durch eine Verringerung der inspiratorischen Sevofluran-Konzentration korrigiert werden. Wegen der Unlöslichkeit von Sevofluran im Blut können hämodynamische Veränderungen möglicherweise schneller vor sich gehen als bei einigen anderen leichtflüchtigen Anästhetika.

Wie bei allen Anästhetika ist bei Patienten, die hypovolämisch, hypoton oder hämodynamisch geschwächt sind, z. B. durch Begleitmedikationen, besondere Vorsicht bei der Dosierung geboten. Wie bei allen Anästhe-

tika ist die hämodynamische Stabilität aufrechtzuerhalten, um eine myokardiale Ischämie bei Patienten mit Koronargefäßkrankungen zu vermeiden.

Vorsicht ist geboten bei der Verwendung von Sevofluran zur Anästhesie in der Gynäkologie, da die entspannende Wirkung auf den Uterus das Risiko einer Gebärmutterblutung erhöht (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten sollten im Aufwachraum sorgfältig überwacht werden, bevor sie verlegt werden. Das Erwachen nach einer Narkose mit Sevofluran erfolgt normalerweise schnell, die Patienten benötigen daher möglicherweise bereits zu einem früheren Zeitpunkt postoperative Schmerzmittel. Das Wiedererlangen des Bewusstseins nach Verabreichung von Sevofluran erfolgt innerhalb von Minuten; die Wirkung auf die intellektuellen Fähigkeiten wurde jedoch nicht untersucht. Wie bei anderen Anästhetika, können leichte Stimmungsschwankungen auch noch mehrere Tage nach der Anwendung bestehen (siehe Abschnitt 4.7).

Austausch des ausgetrockneten CO₂-Absorbers

Eine Austrocknung des CO₂-Absorptionskalks führt zu einer Verstärkung der exothermen Reaktion, die zwischen Sevofluran und dem CO₂-Absorptionskalk abläuft. Dies kann zum Beispiel eintreten, wenn während längerer Zeit trockenes Gas durch den CO₂-Absorptionskalk hindurchgeleitet wird. In seltenen Fällen wurde beim Gebrauch von Sevofluran zusammen mit ausgetrockneten CO₂-Absorbieren über extreme Hitze, Rauch und/oder spontanes Feuer im Narkosegerät berichtet, vor allem bei Absorbieren, die Kaliumhydroxid enthalten (z. B. Baralyme). Ein ungewöhnlich verzögerter Anstieg oder ein unerwarteter Abfall der inspiratorischen Sevofluran-Konzentration verglichen mit den Einstellungen am Verdampfer können mit verstärkter Erwärmung des CO₂-Absorbers in Zusammenhang gebracht werden. Wenn der CO₂-Absorber austrocknet, kann eine exotherme Reaktion zwischen Sevofluran und dem CO₂-Absorber verstärkt werden. Das ist beispielsweise nach einem länger andauernden Durchfluss von trockenem Gas durch den CO₂-Absorber-Behälter der Fall. Die Sevofluran-Abbauprodukte (Methanol, Formaldehyd, Kohlenmonoxid und Compound A, B, C und D) wurden im Experiment im Atemkreissystem mit ausgetrockneten CO₂-Absorbieren und maximalen Sevoflurankonzentrationen (8 %) über längere Zeitspannen (≥ 2 Stunden) beobachtet. Die beobachteten Formaldehyd-Konzentrationen (bei Verwendung von Natriumhydroxid-Absorbieren) stimmten mit den Konzentrationen überein, bei denen leichte respiratorische Irritationen bekannt sind. Die klinische Relevanz der Abbauprodukte, die bei diesem extremen experimentellen Modell gemacht worden sind, ist nicht bekannt.

Sollte vonseiten des medizinischen Fachpersonals der Verdacht bestehen, dass der CO₂-Absorber ausgetrocknet sein könnte, muss er vor der Anwendung von volatilen Anästhetika (wie Sevofluran) ausgewechselt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass sich der Farbindikator nach der Austrocknung nicht unbedingt verändert. Daher darf das Ausbleiben einer Farbänderung nicht als ein

Hinweis für ausreichende Feuchtigkeit angesehen werden. CO₂-Absorber sollten unabhängig vom Farbindikator regelmäßig ausgewechselt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nierenfunktionsstörung

Obwohl nur begrenzt Daten aus kontrollierten klinischen Studien bei geringen Durchflussraten vorliegen, weisen Ergebnisse von Patienten- und tierexperimentellen Studien darauf hin, dass es ein Potenzial für Nierenfunktionsstörungen gibt, wobei man davon ausgeht, dass sie durch Compound A ausgelöst werden. Sevofluran sollte deshalb Patienten mit einer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht verabreicht werden. Human- und tierexperimentelle Studien zeigen, dass Sevofluran bei Verabreichung über mehr als 2 MAC-Stunden mit einem Frischgaszufluss < 2 l/min mit einer Proteinurie und Glykosurie assoziiert sein kann. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Einige Studien mit Ratten zeigten Nephrotoxizität bei Tieren, die höheren Konzentrationen von Compound A (Pentafluoriso-propenyl-Fluormethyläther (PIFE)) als den in der klinischen Routinepraxis auftretenden ausgesetzt waren. Es gilt, alle Faktoren zu berücksichtigen, die beim Menschen zu einer Exposition gegenüber Compound A führen können, insbesondere die Expositionsdauer, den Frischgaszufluss und die Sevofluran-Konzentration.

Die inspiratorische Sevofluran-Konzentration und der Frischgaszufluss sind so anzupassen, dass die Exposition gegenüber Compound A minimal ist. Die Exposition gegenüber Sevofluran sollte 2 MAC-Stunden bei einer Flussrate von 1 bis < 2 l/min nicht überschreiten. Ein Frischgaszufluss < 1 l/min wird nicht empfohlen.

Der Mechanismus dieser renalen Toxizität bei Ratten ist unbekannt und die Relevanz für Menschen noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR ≤ 60 ml/min) sollte Sevofluran nur mit Vorsicht verabreicht werden; die Nierenfunktion muss postoperativ überwacht werden.

Neurochirurgie

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

Krampfanfälle

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

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, mit und ohne prädisponierende Risikofaktoren, in Verbindung gebracht. Vor Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit potenziellem Krampfanfallrisiko ist daher eine sorgfältige klinische Beurteilung im Einzelfall durchzuführen. Bei Kindern sollte die Narkosetiefe beschränkt werden. Der Einsatz eines EEG kann eine Optimierung der Sevofluran-Dosis ermöglichen und bei Risikopatienten zur Vermeidung von Krampfanfällen beitragen (siehe Abschnitt 4.4 Kinder und Jugendliche).

Kinder und Jugendliche

In Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran wurde von Krampfanfällen berichtet. Viele dieser Krampfanfälle traten bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Monaten auf, von denen die meisten keine prädisponierenden Risikofaktoren hatten. Bei Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit potenziellem Krampfanfallrisiko ist eine klinische Beurteilung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4 Krampfanfälle). Es wurden dystone Bewegungen bei Kindern beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Down-Syndrom

Während und nach der Einleitungsphase mit Sevofluran ist die Prävalenz und das Ausmaß einer Bradykardie bei Kindern mit Down-Syndrom signifikant erhöht.

Die Erfahrung mit der wiederholten Gabe von Sevofluran ist sehr begrenzt. Dennoch wurden keine Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen der ersten und den weiteren Gaben von Sevofluran festgestellt.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis ist die Verwendung von Sevofluran mit Vorsicht zu handhaben.

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

Sevofluran kann zu verlängerten QT-Intervallen führen. In der klinischen Praxis führt dies selten zu Torsade-de-Pointes, dennoch sollte Sevofluran bei Risikopatienten sowie älteren Patienten und Patienten mit kongenitalen QT-Verlängerungen mit Bedacht gegeben werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Sevofluran wurden bei gleichzeitiger Gabe mit einer Reihe unterschiedlicher Wirkstoffe, die häufig bei Operationen eingesetzt werden, belegt. Hierzu zählen Präparate mit Wirkung auf das zentrale und autonome Nervensystem, Skelettmuskelrelaxanzien, Antiinfektiva (einschließlich Aminoglykosiden), natürliche und synthetische Hormone, Blutprodukte sowie kardiovaskuläre Arzneimitteln (einschließlich Epinephrin).

Beta-Sympathomimetika und Alpha- und Beta-Sympathomimetika

Beta-Sympathomimetika wie Isoprenalin und Alpha- und Beta-Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin müssen während einer Sevofluran-Narkose mit Bedacht angewendet werden, da ein potenzielles Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht. Die Adrenalin- und Noradrenalinindosierung für die lokale hämostatische Wirkung bei subkutanen oder gingivalen Injektionen sollte auf z. B. 0,1 mg Epinephrin innerhalb von 10 Minuten oder 0,3 mg innerhalb einer Stunde bei Erwachsenen beschränkt werden. Die parenterale Verabreichung von Adrenalin und Noradrenalin wird nicht empfohlen.

Succinylcholin

Die gleichzeitige Anwendung von Succinylcholin und inhalativen Anästhetika ist mit seltenen Anstiegen der Kaliumspiegel im

Serum assoziiert, die in der postoperativen Phase bei pädiatrischen Patienten zu Herzrhythmusstörungen und Tod führten.

Amphetamin-Derivate

Die Anwendung von Amphetaminen und Derivaten können ebenso wie die von Ephedrin und Derivaten präoperative hypertensive Krisen verursachen. Es wird empfohlen, die Anwendung der entsprechenden Medikamente einige Tage vor dem chirurgischen Eingriff zu unterbrechen.

Nicht selektive MAO-Hemmer

Das Risiko einer intraoperativen Krise durch einen Kollaps kann nicht ausgeschlossen werden, da dies bereits mit anderen halogenierten Inhalationsanästhetika beobachtet wurde. Es wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung 2 Wochen vor der Operation abzusetzen.

Kalziumantagonisten

Sevofluran kann bei Patienten unter Kalziumantagonisten, insbesondere Dihydropyridin-Derivaten, zu beträchtlicher Hypotonie führen.

Wegen des Risikos eines additiven, negativ inotropen Effekts ist Vorsicht geboten, wenn Kalziumantagonisten gleichzeitig mit Inhalationsanästhetika angewendet werden.

Epinephrin/Adrenalin

Sevofluran bewirkt ähnlich wie Isofluran eine Myokardsensibilisierung und erhöht die Anfälligkeit für durch exogene Adrenalin-Gaben induzierte Arrhythmien; als Schwellendosis, bei der Adrenalin zu multiplen, ventrikulären Arrhythmien führt, wurde 5 µg/kg ermittelt.

Indirekte Sympathomimetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sevofluran und indirekten Sympathomimetika (Amphetamine, Ephedrin) besteht das Risiko einer akuten hypertonen Krise.

Betablocker

Sevofluran kann die negativ inotropen, chronotropen und dromotropen Effekte von Betablockern (durch Blockieren der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen) verstärken. Die Patienten sollten hinsichtlich einer Unterbrechung einer Behandlung mit Betablockern gewarnt werden; in jedem Fall ist das abrupte Absetzen der Medikation zu vermeiden. Der Anästhesist muss über eine Betablocker-Therapie informiert werden.

Verapamil

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

CYP2E1-Induktoren

Arzneimittel und Stoffe, die die Aktivität des Cytochrom P450 Isoenzym CYP2E1 erhöhen (z. B. Isoniazid und Alkohol), können den Metabolismus von Sevofluran und die Fluoridkonzentration im Plasma signifikant erhöhen. Gleichzeitige Anwendung von Sevofluran und Isoniazid kann den hepatotoxischen Effekt von Isoniazid potenzieren. Aufgrund einer möglichen Induktion des Metabolismus sollte die Behandlung mit Isoniazid 1 Woche vor der Operation abgesetzt und erst 15 Tage nach der Operation wieder aufgenommen werden.

Johanniskraut

Bei Patienten, die längere Zeit mit Johanniskraut behandelt wurden, kam es zu schwe-

ren Hypotonien und verzögertem Aufwachen aus Narkosen mit halogenierten Inhalationsnarkotika.

Barbiturate

Sevofluran ist mit Barbituraten, Propofol und anderen häufig verwendeten intravenösen Anästhetika kompatibel. Bei Verwendung von intravenösen Anästhetika werden möglicherweise niedrigere Sevofluran-Konzentrationen benötigt.

Benzodiazepine und Opioide

Es wird davon ausgegangen, dass Benzodiazepine und Opioide die MAC-Werte von Sevofluran vermutlich in ähnlicher Weise senken wie die von anderen Inhalationsanästhetika. Sevofluran ist mit Benzodiazepinen und Opioiden, wie sie unter den üblichen chirurgischen Bedingungen verwendet werden, kompatibel.

Opioide wie Alfentanil und Sufentanil können bei Anwendung zusammen mit Sevofluran eine synergistische Verringerung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz hervorrufen.

Lachgas

Wie bei allen halogenierten volatilen Anästhetika sinkt auch bei Sevofluran der MAC-Wert, wenn es zusammen mit Lachgas angewendet wird. Das MAC-Äquivalent sinkt um ungefähr 50 % bei Erwachsenen und um ca. 25 % bei Kindern (siehe Abschnitt 4.2 Aufrechterhaltung).

Neuromuskuläre Blocker (Muskelrelaxanzien)

Wie andere Inhalationsanästhetika beeinflusst Sevofluran sowohl die Intensität wie auch die Dauer der neuromuskulären Blockade durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien. Bei Anwendung als Ergänzung zu einer Narkose mit Alfentanil-N₂O verstärkt Sevofluran eine durch Pancuronium, Vecuronium oder Atracurium induzierte neuromuskuläre Blockade. Die Dosierung dieser Muskelrelaxanzien ist bei Anwendung zusammen mit Sevofluran in ähnlicher Weise anzupassen wie bei Anwendung zusammen mit Isofluran. Die Auswirkungen von Sevofluran auf Succinylcholin und die Dauer der depolarisierenden neuromuskulären Blockade sind nicht untersucht worden.

Die Verstärkung der Wirkung von Muskelrelaxanzien tritt einige Minuten nach Beginn der Anwendung von Sevofluran ein. Eine Dosisreduktion der Muskelrelaxanzien während der Narkoseeinleitung kann deshalb dazu führen, dass geeignete Bedingungen für eine endotracheale Intubation erst zu einem späteren Zeitpunkt erreicht werden, oder dass es zu einer unzureichenden Muskelrelaxation kommt. Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann mit Neostigmin antagonisiert werden.

Die Wechselwirkungen von Sevofluran mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wurden bei den Präparaten Vecuronium, Pancuronium und Atracurium untersucht. Solange spezifische Leitlinien fehlen, gilt Folgendes: (1) Für die endotracheale Intubation darf die Dosis der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien nicht herabgesetzt werden. (2) Während der Aufrechterhaltung der Narkose kann die Dosis der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien im Vergleich zur Dosierung bei einer Narkose mit N₂O/

Opioiden wahrscheinlich reduziert werden. Die Verabreichung zusätzlicher Dosen des Muskelrelaxans wird durch die Reaktion auf die Nervenstimulierung bestimmt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden jedoch keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Deshalb sollte Sevofluran in der Schwangerschaft nur wenn unbedingt erforderlich angewendet werden.

Wehen und Geburt

Die Unbedenklichkeit von Sevofluran für Mutter und Kind wurde in einer klinischen Studie belegt, in der Sevofluran zur Narkose bei Kaiserschnittgeburten angewendet wurde. Zur Unbedenklichkeit von Sevofluran während der Wehen oder bei einer Vaginalgeburt liegen keine Daten vor. Aufgrund seiner relaxierenden Wirkung auf den Uterus und verstärkten Uterusblutungen sollte Sevofluran in der Geburtshilfe nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sevofluran oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher ist bei Anwendung von Sevofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

Fertilität

Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen mit Sevofluran in Dosierungen von bis zu 1 MAC erbrachten keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Sevofluran sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Durch die relaxierende Wirkung auf den Uterus besteht das erhöhte Risiko einer Gebärmutterblutung. Zur Anwendung während der Wehen und Entbindung liegt nur eine kleine Studie bei Kaiserschnittgeburten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Sevofluran nicht teratogen ist.

Reproduktionsstudien bei Ratten und Hasen (Dosen bis zu 1 MAC) zeigten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Reproduktionsfähigkeit. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen Anzeichen für fetale Toxizität auf.

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

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

Die Patienten dürfen nach einer Sevofluran-Narkose über einen vom Anästhesisten festzulegenden Zeitraum kein Fahrzeug führen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie alle stark wirksamen Inhalationsanästhetika kann Sevofluran eine dosisabhängige kardiale und respiratorische Depression hervorrufen. Die meisten Nebenwirkungen sind schwach bis mäßig ausgeprägt und von vorübergehender Natur. Übelkeit und Erbrechen werden häufig in der postoperativen Phase beobachtet, in einer ähnlichen Häufigkeit wie bei anderen Inhalationsanästhetika. Diese Symptome sind häufige Folgen von Operationen und Allgemeinanästhesie und können auf das Inhalationsanästhetikum, andere während oder nach der Operation verabreichte Arzneimittel oder auf die Operationsreaktion des Patienten zurückzuführen sein. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind: bei Erwachsenen Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen; bei älteren Patienten Bradykardie, Hypotonie und Übelkeit; und bei Kindern Agitation, Husten, Erbrechen und Übelkeit.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Daten über Nebenwirkungen lieferten kontrollierte klinische Studien aus den USA und Europa an über 3.200 Patienten. Die Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Sevofluran-Patienten waren mit den Nebenwirkungen bei Patienten, die mit anderen Inhalationsanästhetika behandelt wurden, vergleichbar.

Am häufigsten kam es unter Verwendung von Sevofluran zu Übelkeit (24 %) und Erbrechen (17 %). Unruhe wurde häufig bei Kindern festgestellt (23 %).

Alle Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zumindest möglicherweise mit Sevofluran in Zusammenhang gebracht werden konnten oder nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet in absteigender Häufigkeit aufgelistet. Die folgenden Häufigkeitsangaben wurden zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nach der Markteinführung wurde spontan über Nebenwirkungen von Sevofluran berichtet. Diese Ereignisse wurden freiwillig von einer Patientenpopulation berichtet, deren Expositionshäufigkeit unbekannt ist. Daher ist es nicht möglich, die tatsächliche Häufigkeit der Nebenwirkungen einzuschätzen. In klinischen Studien waren Art, Schweregrad und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei den mit Sevofluran behandelten Patienten und den Patienten der Kontrollgruppen vergleichbar.

Daten über Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung beobachtet wurden

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während und nach einer Anästhesie mit Sevofluran kann es zu vorübergehender Er-

Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Sevofluran und nach seiner Markteinführung		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion ¹ Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie Leukozytose
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Gelegentlich	Erregung Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Nicht bekannt	Schläfrigkeit Schwindel Kopfschmerzen Krampfanfälle ^{2,3} Dystonie Erhöhter intrakranieller Druck
Herzerkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Bradykardie Tachykardie Kompletter AV-Block Kardiale Arrhythmien (einschließlich ventrikulärer Arrhythmien) Vorhofflimmern Arrhythmie Ventrikuläre Extrasystolen Supraventrikuläre Extrasystolen Extrasystolen (ventrikulär, supraventrikulär, bei Bigeminus) Herzstillstand ⁴ Kammerflimmern Torsade-de-pointes Ventrikuläre Tachykardie Verlängerung der QT-Zeit im EKG
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Häufig	Hypotonie Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Husten Atemprobleme Atemdepression Laryngospasmus Atemwegsobstruktion Lungenödem Apnoe Hypoxie Asthma Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Keuchende Atmung ¹ Apoische Pausen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Erbrechen Übelkeit Gesteigerte Speicheldrüsensekretion Pankreatitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hyperkaliämie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich Nicht bekannt	Harnverhalten Glukosurie Tubulointerstitielle Nephritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis ^{1,2} Leberversagen ^{1,2} Lebernekrose ^{1,2} Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Kontaktdermatitis ¹ Juckreiz Hautausschlag ¹ Gesichtsschwellung ¹ Nesselausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt	Muskelrigidität

höhung der Serumspiegel von anorganischem Fluorid kommen. Spitzenspiegel werden dabei innerhalb von zwei Stunden nach Ende der Narkose erreicht. Diese fallen innerhalb von 48 Stunden wieder auf die präoperativen Werte ab. In klinischen Studien wurden auch bei erhöhten Fluoridspiegeln keine Störungen der Nierenfunktion beobachtet.

Es gibt seltene Berichte zu Fällen von postoperativer Hepatitis. Zusätzlich wurden nach Markteinführung seltene Fälle von Leberversagen und Lebernekrosen in Zusammenhang mit potenten volatilen Anästhetika einschließlich Sevofluran beobachtet. Jedoch kann ein Zusammenhang zwischen Sevofluran und dem aktuellen Auftreten und der Häufigkeit dieser Ereignisse nicht mit Sicherheit hergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Seltenen Berichten zufolge kam es zu Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Kontaktdermatitis, Ausschlag, Dyspnoe, Giemen, Beschwerden im Brustbereich, Gesichtsoedem, Lidödem, Erythem, Urtikaria, Pruritus, Bronchospasmen, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen), besonders im Zusammenhang mit beruflich bedingter Langzeit-Exposition zu Inhalationsnarkotika einschließlich Sevofluran.

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen assoziiert. Viele dieser Anfälle traten bei nicht prädisponierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 2 Monaten auf. 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-Einleitung aufgetreten, in Notfällen und während der postoperativen Erholung bis zu einem Tag nach der Anästhesie. Es sollte eine genaue klinische Bewertung vor der Verwendung von Sevofluran bei Patienten, bei denen epileptische Anfälle auftreten können, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten folgende Maßnahmen eingeleitet werden: Wirk-

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Nicht bekannt	Schüttelfrost Fieber Beschwerden in der Brust ¹ Maligne Hyperthermie ^{1,2} Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Abnormale Blutzuckerwerte Abnormale Leberfunktionswerte ⁵ Abnormale Anzahl an weißen Blutkörperchen Erhöhte Fluoridwerte im Blut ¹ Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte Erhöhtes Serumkreatinin Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte Erhöhte Lactatdehydrogenase-Werte 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 Nach Markteinführung wurde sehr selten über Herzstillstand im Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran berichtet.
⁵ Gelegentliche Fälle von vorübergehenden Veränderungen der Leberfunktionstests wurden bei der Anwendung von Sevofluran und ähnlichen Substanzen berichtet.

stoffgabe unterbrechen, für freie Atemwege sorgen 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: Allgemeinanästhetika; Halogenierte Kohlenwasserstoffe, ATC-Code: N01AB08

Veränderungen der klinischen Effekte von Sevofluran führen zu raschen Änderungen in der Inhalationskonzentration. Sevofluran ist ein Inhalationsanästhetikum (halogenierter Methylisopropylether) mit schneller Einleitungs- und Aufwachphase.

Die MAC-Werte (Minimum Alveolar Concentration) sind altersabhängig (siehe Abschnitt 4.2). Sevofluran bewirkt Bewusstseinsverlust, reversible Aufhebung von Schmerzempfinden und motorischer Aktivität, Verminderung der autonomen Reflexe, respiratorische und kardiovaskuläre Depression. Diese Wirkungen sind dosisabhängig. Sevofluran hat einen niedrigen Blut-/Gas-Verteilungskoeffizienten (0,65), der zu einer sehr kurzen Aufwachphase aus der Narkose führt.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wie alle anderen Inhalationsanästhetika verursacht auch Sevofluran eine dosisabhängige Depression der kardiovaskulären Funktionen. In einer Studie an freiwilligen Probanden führte eine Zunahme der Sevofluran-Konzentration zu einer Abnahme des mittleren arteriellen Drucks, jedoch nicht zu einer Veränderung der Herzfrequenz. Sevofluran veränderte in dieser Studie nicht die Noradrenalin-Konzentration im Plasma.

Sevofluran bewirkt eine Sensibilisierung des Myokards für durch exogene Epinephrin-Gaben induzierte Herzrhythmusstörungen. Diese Sensibilisierung ist der von Isofluran vergleichbar.

Auswirkungen auf das Nervensystem

Bei Patienten mit normalem intrakraniellen Druck (ICP) zeigte Sevofluran nur geringe Auswirkungen auf den ICP und keine Auswirkungen auf das CO₂-Ansprechen. Die Sicherheit von Sevofluran wurde bei Patienten mit erhöhtem ICP nicht untersucht. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines intrakraniellen Druckanstieges sollte Sevofluran unter äußerster Vorsicht und nur in Verbindung mit ICP-druckreduzierenden Maßnahmen (z. B. Hyperventilation) verabreicht werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die geringe Löslichkeit von Sevofluran im Blut sollte bei der Einleitung des Inhalationsanästhetikums zu rasch steigenden sowie nach Absetzen zu rasch absinkenden alveolären Konzentrationen führen.

Der FA/FI (Wash-in)-Wert nach 30 Minuten für Sevofluran beträgt 0,85. Der FA/FAO (Wash-out) Wert nach 5 Minuten beträgt 0,1.

Bei Menschen werden < 5 % des absorbierten Sevofluran metabolisiert und in der Leber durch Cytochrom P450 CYP2E1 defluoriert, was zu einer Produktion von Hexafluoropropanol (HFIP) mit Freisetzung von anorganischem Fluorid und Kohlendioxid (oder einem Kohlenstoff-Fragment) führt. HFIP wird schnell mit Glucuronsäure konjugiert und im Harn ausgeschieden. Die rasche und weitreichende pulmonale Eliminierung von Sevofluran minimiert die für die Verstoffwechslung verfügbare Menge.

Die Verstoffwechslung von Sevofluran kann durch Arzneimittel und Stoffe, welche die Aktivität von CYP2E1 verstärken (wie z. B. Isoniazid und Alkohol), erhöht werden, wird jedoch durch Barbiturate nicht angeregt.

Während und nach einer Sevofluran-Narkose kann eine vorübergehende Erhöhung der anorganischen Fluorid-Konzentrationen im Serum auftreten. Die anorganischen Fluorid-Konzentrationen erreichen üblicherweise innerhalb von zwei Stunden nach der Sevofluran-Narkose ihre maximale Konzentration und gehen innerhalb von 48 Stunden wieder auf die präoperativen Werte zurück.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Toxizität von Sevofluran bei Einzel- oder Mehrfachgabe zeigten keine spezifische Organtoxizität.

Reproduktionsstudien: Studien zur Fertilität an Ratten ergaben Hinweise auf eine verminderte Trächtigkeits- und Implantationsrate nach wiederholter Gabe anästhetischer Dosen. In Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine teratogenen Effekte. Ratten, die während der Perinatalphase behandelt worden sind, zeigten bei subanästhetischen Konzentrationen eine Verlängerung der Tragzeit. Umfangreiche *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Sevofluran zur Mutagenität verliefen negativ. Studien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Wirkungen auf den Kreislauf und die Sauerstoffaufnahme: Die Ergebnisse von Studien an Hunden ergaben Hinweise, dass Sevofluran kein Coronary Steal Syndrom auslöst und eine bereits bestehende Myokardischämie nicht verstärkt.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Leber- und Nierendurchblutung unter Sevofluran stabil bleiben.

Sevofluran senkt den zerebralen Sauerstoffverbrauch (CMRO₂) in ähnlicher Weise wie Isofluran. Eine Senkung des CMRO₂ um etwa 50 % wird bei Konzentrationen von annähernd 2,0 MAC beobachtet. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Sevofluran keine signifikanten Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss hat.

Bei Tieren unterdrückt Sevofluran die EEG-Aktivität in signifikanter Weise, vergleichbar mit äquipotenten Dosen von Isofluran. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Sevofluran unter Normokapnie oder Hypokapnie mit epileptiformer Aktivität verknüpft ist. Im Gegensatz zu Enfluran waren Versuche, eine Krampfanfällen ähnliche EEG-Aktivität unter Hypokapnie mit rhythmisch-auditorischen Stimuli auszulösen, negativ.

Compound A: Compound A ist ein Abbauprodukt von Sevofluran, das in CO₂-Absorbieren entsteht. Die Konzentration von Compound A steigt normalerweise mit zunehmender Absorbiertemperatur und Sevoflurankonzentration sowie bei Erniedrigung des Frischgaszuflusses an.

An Ratten durchgeführte Studien zeigten eine reversible Nephrotoxizität, abhängig von Dosis und Expositionsdauer (Einzelzellnekrosen der proximalen Tubuluszellen).

Bei Ratten wurden bei einer Exposition von 6 bzw. 12 Stunden Hinweise auf Nephroto-

xizität bei 25–50 ppm gefunden. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

Veröffentlichte Studien an Tieren (einschließlich Primaten), bei denen Dosierungen verwendet wurden, die zu einer leichten bis mitteltiefen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des raschen Hirnwachstums und der Synaptogenese zu Zellverlusten im sich entwickelnden Gehirn führt, die mit prolongierten kognitiven Defiziten einhergehen können. Die klinische Bedeutung dieser nichtklinischen Befunde ist nicht bekannt.

In klinischen Studien lag die höchste Konzentration von Compound A (bei Verwendung von Natronkalk als CO₂-Absorber im Kreissystem) bei Kindern bei 15 ppm und bei Erwachsenen bei 32 ppm. Bei Systemen mit Bariumkalk als CO₂-Absorber wurden Konzentrationen von bis zu 61 ppm gemessen.

Obwohl die Erfahrung mit Low-Flow-Narkosen begrenzt ist, gab es bisher keinen Hinweis auf eine durch Compound A ausgelöste Nierenfunktionsstörung.

Verbindung B: Inhalative Exposition gegenüber Verbindung B in Konzentrationen von bis zu 2400 ppm (0,24 %) über eine Dauer von drei Stunden führte zu keinen nachteiligen Wirkungen auf Nierenparameter oder Gewebepathologie bei Wistar-Ratten.

Karzinogenese

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Im Ames-Test wurde keine mutagene Wirkung festgestellt und in kultivierten Säugerzellen wurden keine Chromosomenaberrationen induziert. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen in Dosen von bis zu 1 MAC haben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität oder Schädigung des Fötus durch Sevofluran erbracht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Sevofluran ist bei Lagerung unter normalen Raumlichtverhältnissen stabil. Sowohl bei Hitze- als auch bei Säureeinfluss ist keine erkennbare chemische Zersetzung von Sevofluran nachweisbar.

Sevofluran besitzt keine korrosiven Eigenschaften gegenüber Edelstahl, Messing, Aluminium, vernickeltem Messing, verchromtem Messing oder Kupfer-Beryllium-Legierung.

Der Kontakt von Inhalationsanästhetika mit CO₂-Absorbern im Anästhesiegerät kann zu einer chemischen Zersetzung führen. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch mit frischem Atemkalk erfolgt eine minimale Zersetzung von Sevofluran. Die dabei entstehenden Abbauprodukte sind nicht nachweisbar oder ungiftig. Der Abbau von Sevofluran und die Bildung von Abbauprodukten werden durch steigende Absorberrtemperaturen, ausgetrocknete CO₂-Absorbersubstanzen (vor allem Kaliumhydroxidhaltige, z. B. Baralyme), erhöhte Sevofluran-Konzentrationen und verminderten Frisch-

gasfluss begünstigt. Sevofluran unterliegt zwei alkalischen Abbauwegen. Zum einen entsteht durch den Verlust von Fluorwasserstoff Compound A (Pentafluorisopropenylfluormethylether (PIFE)). Die zweite Abbaureaktion von Sevofluran tritt nur in Gegenwart von trockenen CO₂-Absorbersubstanzen auf und führt zum Zerfall von Sevofluran in Hexafluorisopropanol (HFIP) und Formaldehyd. HFIP ist inaktiv, nicht genotoxisch, wird schnell glucuronidiert und abgebaut und besitzt eine Toxizität vergleichbar mit der von Sevofluran.

Formaldehyd ist während normaler metabolischer Prozesse vorhanden. Bei Kontakt mit extrem trockenem Atemkalk kann Formaldehyd weiter zu Methanol und Formiat abgebaut werden. Formiat kann bei hohen Temperaturen zur Bildung von Kohlenmonoxid beitragen. Durch die Reaktion von Methanol und Compound A kann das Methoxy-Additionsprodukt Compound B gebildet werden. Compound B kann durch weitere Fluorwasserstoff-Abspaltungen in Compound C, D und E umgewandelt werden. Mit sehr ausgetrockneten CO₂-Absorbern, vor allem solchen, die Kaliumhydroxid enthalten (z. B. Baralyme), können sich Formaldehyd, Methanol, Kohlenmonoxid, Compound A und eventuell seine Abbauprodukte Compound B, C und D bilden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre für Braunglas-Flaschen mit einer Schraubkappe.

3 Jahre für Braunglas-Flaschen mit einem integrierten Mehrkomponenten-Adapterverschluss. Einmal geöffnet, sollte der Inhalt der Flasche innerhalb von 8 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Flasche fest verschlossen halten, da das Anästhetikum leicht flüchtig ist. Flasche aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250-ml-Braunglas-Flaschen, Typ III (mit oder ohne externe PVC-Beschichtung), mit Zweikomponenten-Schraubverschluss aus einem äußeren schwarzen Phenylüberzug und einem durchsichtigen Einsatz aus LDPE. Die Packung enthält einen gelben Aufsatz aus LDPE.

ODER

250-ml-Braunglas-Flaschen, Typ III (ohne eine externe PVC-Beschichtung) mit einem an einem gebördelten Aluminiumring an der Flasche befestigten integrierten Mehrkomponenten-Adapterverschluss (HDPE, EPDM-Kautschuk, Edelstahl).

Packungsgrößen von 1 und 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Anwendung von Sevofluran muss ein speziell für Sevofluran kalibrierter Ver-

dampfer und ein hierfür konzipierter Fülladapter verwendet werden. Alternativ kann auch ein anderer Fülladapter verwendet werden, der für den Sevofluran-Verdampfer geeignet ist.

Die Kohlenstoffdioxidabsorber dürfen während der Verabreichung von Inhalationsanästhetika nicht austrocknen. Laut Berichten bilden manche halogenierten Anästhetika mit trockenem Atemkalk Kohlenmonoxid. Um das Risiko der Kohlenmonoxidbildung in Rückatmungssystemen und damit die Bildung von Carboxyhämoglobin zu minimieren, muss darauf geachtet werden, dass die CO₂-Absorber nicht austrocknen. Bei der Anwendung von Sevofluran mit trockenen CO₂-Absorbermaterialien wurde in seltenen Fällen über eine übermäßige Hitzeentwicklung, Rauch- und Feuerbildung im Anästhesiegerät berichtet. Wenn vermutet wird, dass der CO₂-Absorber ausgetrocknet ist, muss dieser ersetzt werden. Es zeigte sich, dass Sevofluran in Gegenwart von starken Lewis-Säuren, die unter ungünstigen Bedingungen auf Metall- oder Glasoberflächen entstehen können, abgebaut wird. Es dürfen auf keinen Fall Verdampfer verwendet werden, die solche starken Lewis-Säuren enthalten oder unter normaler Anwendung solche bilden könnten.

Verwenden Sie nur Flascheninhalte ohne beißenden Geruch.

In dem Fall, dass eine teilweise gebrauchte Flasche am Ende des Verfahrens bleibt, kann der Inhalt über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (Erdgeschoss)
2252 TR Voorschoten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81362.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. DEZ. 2011

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt