

sind in der nachfolgenden Tabelle nach der MedDRA-Organ-System-Klassifizierung und ihrer Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden dabei wie folgt klassifiziert: 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), einschließlich Einzelfallmeldungen.

Die bei im Rahmen klinischer Studien mit Sevofluran behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen waren nach Art, Schwere und Häufigkeit mit denjenigen vergleichbar, die bei mit einer Vergleichssubstanz behandelten Patienten auftraten.

Die Meldung unerwünschter Ereignisse nach Markteinführung ist freiwillig, die zugrunde liegende Anzahl von mit Sevorane behandelten Personen ist nicht bekannt. Daher ist es nicht möglich, die tatsächliche Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zu bestimmen; ihre Häufigkeit ist daher „nicht bekannt“.

Nebenwirkungsinformationen aus klinischen Studien und Beobachtungen nach Markteinführung

Übersicht der häufigsten unerwünschten Ereignisse aus klinischen Studien mit Sevofluran sowie aus Erfahrungen nach der Markteinführung		
Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen ¹ Anaphylaxieähnliche Reaktionen Überempfindlichkeit ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz Schwindel Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Krampfhafte Muskelzuckungen ^{2,3} Dystonie
Herzkrankungen	Sehr häufig <p>Häufig</p> Gelegentlich	Bradykardie Tachykardie Vollständiger AV-Block
	Nicht bekannt	Herzstillstand ⁴ mit Torsades assoziierte QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig <p>Häufig</p>	Hypotonie Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	Sehr häufig <p>Häufig</p>	Husten Respiratorische Beschwerden Laryngospasmus
	Nicht bekannt	Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Keuchende Atemgeräusche ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig <p>Häufig</p>	Übelkeit Erbrechen Übermäßiger Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis ^{1,2} Leberversagen ^{1,2} Lebernekrosen ^{1,2}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	Nicht bekannt	Kontaktdermatitis ¹ Pruritus Hautausschlag ¹ Gesichtsschwellungen ¹ Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig <p>Nicht bekannt</p>	Frösteln Fieber Beschwerden in der Brust ¹ Maligne Hyperthermie ^{1,3}
Untersuchungen	Häufig	Veränderung des Blutglucosespiegels Veränderung von Leberfunktionstests ⁵ Veränderung der Leukozytenzahl Fluoridspiegel erhöht ¹
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 – Pädiatrie.

⁴ Nach Markteinführung gab es sehr selten Berichte über Herzstillstand im Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran.

⁵ Vereinzelt wurden für Sevofluran und Vergleichssubstanzen vorübergehende Veränderungen von Leberfunktionstests gemeldet.

Weitere Nebenwirkungen

Gelegentlich wurde über das Auftreten von Apnoe berichtet.

Sehr selten kann es nach der Sevorane-Narkose zu krampfartigen Bewegungen kommen. Solche Ereignisse waren von kurzer Dauer und es gab keine Krankheitsanzeichen während der Erholungsphase von der Narkose oder nach der Operation.

Selten wurde über vorübergehende Erhöhungen der Kreatininkonzentration berichtet. In den ersten Tagen nach der Anwendung können geringe Änderungen der Gemütslage beim Patienten auftreten.

Der intrakranielle Druck kann durch die Anwendung von Sevorane geringfügig erhöht werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Während und nach einer Sevofluran-Narkose kann ein vorübergehender Anstieg des Serumfluorids auftreten. Im Allgemeinen erreicht die Fluoridkonzentration 2 Stunden nach Beendigung der Sevofluran-Narkose ihr Maximum und kehrt innerhalb von 48 Stunden auf das präoperative Niveau zurück. In klinischen Studien wurden erhöhte Fluoridspiegel nicht mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion in Verbindung gebracht.

Es gibt einzelne Berichte über das postoperative Auftreten von Hepatitiden. Außerdem wurden nach Markteinführung seltene Fälle von Leberversagen und Lebernekrosen mit der Anwendung potenter Inhalationsanästhetika, einschließlich Sevofluran, assoziiert. Allerdings kann dabei weder die tatsächliche Häufigkeit dieser Ereignisse bestimmt noch eine gesicherte Verbindung zwischen diesen Erscheinungen und der Anwendung von Sevorane hergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt einzelne Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, keuchender Atemgeräusche, Beschwerden in der Brust, Gesichtsschwellungen oder anaphylaktischer Reaktionen), insbesondere in Verbindung mit langfristiger, berufsbedingter Exposition gegen Inhalationsanästhetika, einschließlich Sevofluran.

Bei Patienten können potente Inhalationsanästhetika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur triggern, der zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und dem als „maligne Hyperthermie“ bekannten klinischen Erscheinungsbild führt (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrie

Die Anwendung von Sevorane ist mit dem Auftreten von Krampfanfällen in Verbindung gebracht worden. Vorwiegend traten diese bei Kindern ab einem Alter von 2 Monaten und bei jungen Erwachsenen auf; die meisten Betroffenen hatten keine prädisponierenden Risikofaktoren. Sevorane sollte bei Patienten, bei denen möglicherweise ein Risiko für das Auftreten eines Krampfanfalls besteht, nur nach klinischer Bewertung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vorwiegend bei Kindern wurden in Einzelfällen bei und nach Narkoseeinleitung mit Sevorane unwillkürliche Bewegungen (Muskelzuckungen sowie tonische, tonisch-klonische und klonische Muskelkrämpfe) beobachtet. Selten waren therapeutische Maßnahmen erforderlich.

Wenn Sie Nebenwirkungen beobachten, die nicht in dieser Gebrauchs- und Fachinformation aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

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 die Zufuhr von Sevorane unterbrochen und die Atemwege offengehalten werden. Gleichzeitig sollte eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff bei Kontrolle und gegebenenfalls Unterstützung der kardiovaskulären Funktionen vorgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum

ATC-Code: N01AB08

Die MAC-Werte (minimale alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz reagieren) von Sevofluran nehmen mit zunehmendem Lebensalter ab. So reicht bei einem 80 Jahre alten Patienten etwa die Hälfte der Konzentration aus, die ein 20-jähriger Patient benötigt. Die anästhetische Wirkung von Sevofluran wird durch Lachgas verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen ausreichend sein können (siehe Tabelle unter 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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

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

Im Rahmen präklinischer Studien blieben unter Sevofluran-Narkose die kollaterale myokardiale Durchblutung, die zerebrale Durchblutung sowie die Leber- und Nierendurchblutung stabil. In klinischen Studien mit entsprechenden Risikopatienten war die Häufigkeit von myokardialen Ischämien und Myokardinfarkten unter Sevofluran- und Isofluran-Narkose vergleichbar.

Unter Sevofluran-Narkose wird das zentrale Nervensystem nicht stimuliert. Veränderungen in der zerebralen Hämodynamik (intrakranieller Druck, zerebrale Sauerstoffaufnahme, zerebraler Blutfluss bzw. Perfusionsdruck) sind denen unter Isofluran-Narkose vergleichbar. Der intrakranielle Druck wird nur geringfügig durch die Anwendung von Sevofluran beeinflusst und die Ansprechbarkeit der zerebralen Gefäße auf CO₂ bleibt erhalten.

Sevofluran zeigt bei normaler Nierenfunktion auch nach verlängerter Exposition bis zu 9 Stunden keinen Effekt auf die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption/Verteilung

Die niedrige Löslichkeit von Sevofluran im Blut lässt ein schnelles Anfluten sowie Abfluten erwarten. Dies wurde in einer klinischen Studie bestätigt (F_A/F_I nach 30 min: 0,85; F_A/F_{A0} nach 5 min: 0,15).

Verteilungskoeffizienten bei 37 °C:

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

Metabolismus/Elimination

Die schnelle Ausscheidung von Sevofluran über die Lunge minimiert die für eine Stoffwechslung zur Verfügung stehende Substanzmenge. Im Menschen werden weniger als 5 % Sevofluran zu Hexafluorisopropanol (HFIP) verstoffwechselt – mit Freisetzung von Fluorid und Kohlendioxid (oder eines Ein-Kohlenstoff-Fragmentes). HFIP wird schnell mit Glucuronsäure konjugiert und eliminiert. Weitere Stoffwechselwege für Sevofluran sind nicht bekannt. Sevofluran ist das einzige fluoriierte Inhalationsanästhetikum, das nicht zu Trifluoressigsäure verstoffwechselt wird.

Während und nach einer Sevofluran-Narkose kann ein vorübergehender Anstieg des Serumfluorids auftreten. Die Fluoridkonzentration ist von der Dauer der Anästhesie, der eingesetzten Sevoflurankonzentration und der Zusammensetzung des zur Anästhesie verwendeten Gasgemisches abhängig. Im Allgemeinen erreicht die Fluoridkonzentration 2 Stunden nach Beendigung der Sevofluran-Narkose ihr Maximum und kehrt innerhalb von 48 Stunden in den präoperativen Bereich zurück. Die Fluoridspiegel waren bei etwa 7 % der Erwachsenen im klinischen Studienprogramm höher als 50 µM, jedoch wurden keine klinisch signifikanten Effekte auf die Nierenfunktion beobachtet (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, Abschnitt CYP2E1-Induktoren).

Die Defluorierung war durch Barbiturate nicht induzierbar. Es ist jedoch zu erwarten, dass sie durch Alkohol, Isoniazid, unbehandelten Diabetes oder längeres Fasten induziert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und subchronische Toxizität

Präklinische Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von Sevofluran zeigen, dass es konzentrationsabhängig eine Depression der Atmung und des Kreislaufsystems auslöst. Eine spezielle Organtoxizität entwickelte Sevofluran hierbei nicht. Beim Affen wurde bei wiederholter Anwendung ein leichter, reversibler Anstieg der Leberenzyme beobachtet. Hinweisen auf Nephrotoxizität von Abbauprodukten von Sevofluran wurde in speziellen Studien nachgegangen (siehe unten).

Reproduktionstoxikologie

Bei Ratten wurden in für Muttertiere toxischer Dosierung Gewichtsverminderung, verzögerte Knochenbildung und ein vermehrtes Auftreten von kleineren Skelettanomalien bei den Nachkommen beobachtet. Teratogene Effekte traten nicht auf. Bei Kaninchen wurden keine Entwicklungsschäden festgestellt. Während der Perinatalphase behandelte Ratten zeigten bei subanästhetischen Konzentrationen eine Verlängerung der Tragzeit.

Es liegen Hinweise auf eine verminderte Trächtigkeits- und Implantationsrate bei Ratten nach wiederholter Gabe anästhetischer Dosen vor.

Publizierte Studien an Tieren (inklusive Primaten) mit Dosen, die zu 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.

Mutagenität/Kanzerogenität

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

Compound A

Bei Wistar-Ratten lag die LC₅₀ von Compound A, einem Abbauprodukt von Sevofluran, das in CO₂-Absorbern entsteht, nach einer einstündigen Exposition bei 1050 bis 1090 ppm, nach dreistündiger Exposition bei 400 bis 420 ppm. In einer achtwöchigen, chronischen Studie (24 Expositionen, 3 Stunden/Exposition) konnte bei Konzentrationen bis zu 120 ppm, abgesehen von einer Gewichtsabnahme bei weiblichen Ratten am letzten Tag des Tests, kein weiterer toxikologischer Befund erhoben werden.

In einer weiteren Studie an Wistar-Ratten wurden bei einer Exposition von 6 bzw. 12 Stunden Hinweise auf Nephrotoxizität bei 25 bis 50 ppm gefunden.

Bei Sprague-Dawley-Ratten lag der Schwellenwert für reversible Änderungen von Parametern der Nierenfunktion (z. B. Blutharnstoffe, Kreatinin, Glukose) bei 114 ppm. Alle histomorphologischen Veränderungen waren reversibel.

Da die Aufnahme von inhalierten Stoffen bei kleinen Nagern erheblich höher ist als beim Menschen, werden dort normalerweise auch höhere Spiegel des Arzneimittels oder von Compound A (Pentafluorisopropenylfluormethylether (PIFE)) erwartet. Die Aktivität der β-Lyase, einem Schlüsselenzym, das bei der Nierentoxizität von Haloalkenen beteiligt ist, ist bei kleinen Nagern zehnmal höher als beim Menschen.

Die Konzentrationen von Compound A steigen normalerweise mit zunehmender Absorbertemperatur und Sevoflurankonzentration sowie bei Erniedrigung des Frischgasflusses an. In klinischen Studien lag die höchste Konzentration von Compound A (bei Verwendung von Natronkalk als CO₂-Absorbens im Kreisssystem) bei Kindern bei 15 ppm und bei Erwachsenen bei 32 ppm. Jedoch waren Konzentrationen von bis zu 61 ppm bei Systemen mit Bariumkalk als CO₂-Absorbens gemessen worden. Der Schwellenwert für eine Toxizität beim Menschen ist nicht bekannt. Obwohl die Erfahrung mit Niedrigfluss-Narkosen noch begrenzt ist, gab es bisher keinen Hinweis auf eine durch Compound A ausgelöste Nierenfunktionsstörung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Arzneimittel darf nach dem auf der Flasche angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit 250 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

6 Flaschen mit je 250 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den örtlichen Vorschriften als Sondermüll zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER UND IMPORTEUR

Einfuhr, Umpackung und Vertrieb:

kohlpharma GmbH, Im Holzhaus 8, 66663 Merzig

8. ZULASSUNGNUMMER

58923.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01. April 2004/29. Februar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Eigenschaften

Sevofluran ist ein flüssiges, nicht brennbares Inhalationsanästhetikum mit angenehmem Geruch. Es handelt sich dabei um ein fluoriertes Derivat von Methylisopropylether, chemisch definiert als Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethylether. Sevofluran ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Es ist mischbar mit Lösungsmitteln wie z. B. Ethanol, Ether und Chloroform, jedoch in Wasser schwach löslich. Sevofluran ist entsprechend der Richtlinie 601-2-13 der Internationalen Elektrotechnischen Kommission nicht explosiv.

Zum Schutz vor umgebenden Lewis-Säuren werden Sevorane 300 bis 1000 ppm Wasser als Stabilisator zugesetzt.

Es werden keine weiteren Zusätze oder chemischen Stabilisatoren verwendet.

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

Physikalische Konstanten:

Molekulargewicht	200,05
Siedepunkt (bei 760 mmHg)	58,6 °C
Spezifisches Gewicht bei 20 °C:	1,520 - 1,525
Dampfdruck* (errechnet)	bei 20 °C: 157 mmHg <p>bei 25 °C: 197 mmHg <p>bei 36 °C: 317 mmHg</p></p>

* Gleichung zur Berechnung des Dampfdruckes

Log₁₀P _{vap} = A + B / T

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

Verteilungskoeffizienten bei 25 °C – Gummi und Kunststoffe:

Leitfähiger Gummi/Gas	14,0
Butylkautschuk/Gas	7,7
Polyvinylchlorid/Gas	17,4
Polyethylen/Gas	1,3

Sevofluran ist eine chemisch stabile Substanz. Weder die Einwirkung starker Säuren noch starke Hitzeexposition bewirkten einen Abbau der Substanz. Der einzige unter klinischen Bedingungen bekannt gewordene Abbauvorgang wird durch direkten Kontakt der Substanz mit CO₂-Absorbentien (Natronkalk, Bariumkalk) verursacht. Die Reaktion mit CO₂-Absorbentien ist jedoch nicht Sevofluran-spezifisch.

Bei bestimmungsgemäßer Verwendung von frischen, nicht ausgetrockneten Atemkalken ist der Sevofluran-Abbau minimal und Abbauprodukte sind entweder nicht nachweisbar oder nicht toxisch.

Unter Verwendung von nicht ausgetrocknetem Atemkalk haben sich die Konzentrationen an Compound A als klinisch nicht relevant erwiesen und konnten nicht mit Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden. Daher erübrigt sich bei Verwendung von Rückatmungssystemen eine Abweichung von üblichen Vorgehensweisen und Dosierungen.

Bei Verwendung von ausgetrockneten CO₂-Absorbentien (besonders bei Kaliumhydroxidhaltigen Absorbentien) sind der Sevofluran-Abbau und die Bildung von Abbauprodukten erhöht. Bei Verwendung von stark ausgetrockneten CO₂-Absorbentien (besonders bei Kaliumhydroxid-haltigen) kann es zur Entstehung von Formaldehyd, Methanol, Kohlenmonoxid, Compound A (Pentafluorisopropenylfluormethylether (PIFE)) und möglicherweise einigen seiner Abbauprodukte Compound B, C und D kommen.

Text nur für Sevorane PEN-Flasche mit Drehverschluss:

Vorsicht bei der Verwendung mit dem Physioflex- und ELSA/EAS 9010-Narkosegerät:

Aufgrund der konstruktiven Ausführungen des Physioflex-Narkosegerätes kann eine optimale Verbindung mit der Sevorane PEN-Flasche mit Drehverschluss nicht sichergestellt werden. Dies resultiert aus einer unterschiedlichen Länge von Ansaugstutzen und Flaschenhöhe. Das gleiche gilt auch für das Engström ELSA/EAS 9010-Narkosegerät, allerdings nur bei Anschluss von Sevorane PEN-Flaschen mit Drehverschluss. Unter Umständen kann das zu einer nicht korrekten Dosierung des Anästhetikums durch das Physioflex-Narkosegerät führen. Ein Hinweis auf die Verwendung der geeigneten Flaschengröße ist auch in der Gebrauchsanweisung des Physioflex-Narkosegerätes explizit vermerkt. Die Gebrauchsanweisung des Herstellers Ihres Narkosegerätes bei der Anwendung mit Sevorane PEN-Flasche mit Drehverschluss ist zu beachten. Sollten Sie eines dieser beiden Geräte zusammen mit Sevorane-Drehverschlussflaschen einsetzen, ist unbedingt die Sevorane Glasflasche mit Drehverschluss zu verwenden.