

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevofluran „Baxter“ 100% – Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sevofluran, 100%

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung:
Keiner

Das Arzneimittel besteht nur aus dem Wirkstoff, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

Klare, farblose Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose bei Erwachsenen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Anästhesie in der Chirurgie

Die dem Patienten während der Anästhesie über einen Verdampfer zugeführte Sevoflurankonzentration muss bekannt sein. Dies kann durch die Verwendung eines speziell für den Einsatz von Sevofluran kalibrierten Verdampfers gewährleistet werden.

Narkoseeinleitung

Die Dosierung ist individuell anzupassen und – unter Berücksichtigung von Alter und klinischem Zustand des Patienten – so lange zu titrieren, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist.

Vor Beginn der Sevofluran-Inhalation können kurzwirksame Barbiturate oder andere geeignete Arzneimittel intravenös verabreicht werden.

Eine Narkoseeinleitung 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 der Narkose

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

Tabelle 1		
Altersangepasste MAC-Werte für Erwachsene und Kinder		
Alter des Patienten (Jahre)	Sevofluran in Sauerstoff	Sevofluran in 65 % N₂O/35 % O₂
0–1 Monate*	3,3 %	
1 bis < 6 Monate	3,0 %	
6 Monate bis < 3 Jahre	2,8 %	2,0 %**
3–12	2,5 %	
25	2,6 %	1,4 %
40	2,1 %	1,1 %
60	1,7 %	0,9 %
80	1,4 %	0,7 %
* Bei reifen Neugeborenen. Bei Frühgeborenen wurden keine MAC-Werte bestimmt.		
** Bei Kindern im Alter von 1 bis < 3 Jahren wurde 60 % N ₂ O/40 % O ₂ verwendet.		

Aufwachphase

Die Aufwachphasen nach einer Narkose mit Sevofluran sind in der Regel kurz. Die Patienten benötigen daher möglicherweise bereits zu einem früheren Zeitpunkt postoperative Schmerzmittel.

Ältere Patienten

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Bei einem 80-Jährigen beträgt die durchschnittliche Sevoflurankonzentration, die für das Erreichen der MAC notwendig ist, nur ca. 50 % der entsprechenden Konzentration eines 20-Jährigen.

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Sevofluran darf nicht bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Überempfindlichkeit gegenüber Sevofluran oder anderen halogenierten Anästhetika (z. B. bei Leberfunktionsstörung, ungeklärten Fieberzuständen oder Leukozytose nach einer Inhalationsnarkose in der Vorgeschichte) angewendet werden.

Sevofluran sollte nicht verwendet werden bei Patienten bei denen es nach einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran in der Vorgeschichte zu einer ungeklärten mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung mit Gelbsucht, Fieber und Eosinophilie gekommen ist.

Sevofluran ist bei Patienten mit bekannter oder vermuteter genetischer Disposition für eine maligne Hyperthermie kontraindiziert.

Sevofluran sollte nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen eine Allgemeinnarkose kontraindiziert ist.

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sevofluran darf nur von Personen verabreicht werden, die über Kenntnisse und Erfahrungen in der Allgemeinanästhesie verfügen. Die Ausrüstung für eine Intubation, künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr und Herz-Kreislauf-Wiederbelebungsmaßnahmen muss unmittelbar verfügbar sein. Alle Patienten, die eine Narkose mit Sevofluran erhalten, sind ständig zu überwachen, einschließlich Elektrokardiogramm (EKG), Blutdruck, Sauerstoffsättigung und endtidales Kohlendioxid (CO₂).

Die über einen Verdampfer zugeführte Konzentration von Sevofluran muss exakt bekannt sein. Da sich volatile Anästhetika in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden, dürfen nur Verdampfer verwendet werden, die speziell für die Verwendung mit Sevofluran kalibriert wurden. Die Allgemeinanästhesie muss individuell auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt werden. Mit zunehmender Narkosetiefe kommt es zu einer Verstärkung der Hypotonie und Atemdepression.

Während der Aufrechterhaltung der Narkose bewirkt eine Erhöhung der Sevoflurankonzentration eine dosisabhängige Senkung des Blutdrucks. Eine zu starke Blutdrucksenkung hängt möglicherweise mit der Narkosetiefe zusammen und kann gegebenenfalls durch Verringerung der inspiratorischen Sevoflurankonzentration korrigiert werden. Wegen der Unlöslichkeit von Sevofluran im Blut, können hämodynamische Veränderungen möglicherweise schneller vor sich gehen als bei einigen anderen leichtflüchtigen Anästhetika. Der Patient sollte im Aufwachraum sorgfältig überwacht werden, bevor er verlegt wird.

Nach einer Sevofluran-Narkose verläuft die Aufwachphase im Allgemeinen schnell; die Patienten benötigen daher unter Umständen bereits früh postoperative Schmerzmittel.

Zwar erlangen Patienten, die mit Sevofluran behandelt wurden, in der Regel binnen weniger Minuten wieder das Bewusstsein, doch gibt es zu den Auswirkungen auf die geistige Funktion in den ersten zwei bis drei Tagen nach der Narkose keine gesicherten Erkenntnisse. Ebenso wie bei anderen Anästhetika können geringe Stimmungsschwankungen über mehrere Tage nach der Narkose anhalten (siehe Abschnitt 4.7).

Patienten mit Koronarerkrankungen

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

Patienten in der Geburtshilfe

Aufgrund der relaxierenden Wirkung von Sevofluran auf den Uterus und einer Verstärkung von Gebärmutterblutungen ist Sevofluran zur Anästhesie in der Geburtshilfe mit Vorsicht einzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit neurochirurgischen Maßnahmen

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) sollte Sevofluran nur mit Vorsicht und in Verbindung mit druckreduzierenden Maßnahmen, z. B. Hyperventilation, angewendet werden.

Krampfanfälle

In seltenen Fällen wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran Krampfanfälle beschrieben.

Die Anwendung von Sevofluran wurde bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit und ohne prädisponierende Risikofaktoren mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Vor Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit potenziellem Krampfanfall Risiko ist daher eine sorgfältige klinische Beurteilung im Einzelfall durchzuführen. Bei Kindern sollte die

Narkosetiefe beschränkt werden. Der Einsatz eines EEG kann eine Optimierung der Sevoflurandosis ermöglichen und bei Risikopatienten zur Vermeidung von Krampfanfällen beitragen (siehe Abschnitt 4.4 - Kinder und Jugendliche).

Patienten mit Nierenschäden

Obwohl Daten aus kontrollierten klinischen Studien bei niedriger Flussrate limitiert sind, lassen Ergebnisse aus Patientenstudien und Tierstudien darauf schließen, dass es ein Potential für Nierenschäden gibt, welches auf Compound A zurückzuführen ist. Tier – und Menschenstudien zeigen, dass Sevofluran, verabreicht bei mehr als 2 MAC Stunden und bei einer Frischgas Zufluss Rate von < 2 L/min zu Proteinurie und Glucosurie führen kann. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Der Grad der Compound A Exposition, bei welcher klinische Nephrotoxizität möglicherweise erwartet werden kann, ist nicht nachgewiesen. Man sollte alle Faktoren, die zu einer Compound A Exposition bei Menschen führen können, in Betracht ziehen, besonders die Dauer der Exposition, Frischgas Zufluss Rate und die Konzentration von Sevofluran. Inspirierte Sevofluran Konzentration und Frischgas Zufluss Rate sollten so eingerichtet werden, dass die Exposition zu Compound A minimiert ist. Die Sevofluran Exposition sollte 2 MAC Stunden bei einer Flussrate von 1 - < 2 L/min nicht überschreiten. Frischgas Zufluss Raten < 1 L/min werden nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Sevofluran sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate \leq 60 ml/min) nur mit Vorsicht verabreicht werden. Bei dieser Patientengruppe ist die Nierenfunktion postoperativ zu überwachen.

Patienten mit Lebererkrankungen

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 zu Grunde liegenden 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, Gelbsucht, Fieber ungeklärter Ursache oder Eosinophilie auftraten, sollte Sevofluran nicht angewendet werden, wenn eine Anästhesie mit intravenösen Arzneimitteln oder lokalen Anästhetika möglich ist (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen

Eine Allgemeinanästhesie, einschließlich Sevofluran, sollte bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Patientensituationen die besonderer Beachtung bedürfen

Die Dosis für hypovoläme, hypotonische, geschwächte oder anderweitig hämodynamisch beeinträchtigte (z. B. durch Begleitmedikationen) Patienten ist besonders sorgfältig zu wählen.

Bei Patienten, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums wiederholt halogenierte Kohlenwasserstoffe, einschließlich Sevofluran, erhielten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer Leberschädigung.

Es liegen vereinzelte Berichte über eine QT-Verlängerung durch Sevofluran vor. In sehr seltenen Fällen kam es dabei zu einer (in extremen Ausnahmefällen auch letalen) Torsade-de-pointes-Tachykardie. Sevofluran sollte daher bei Risikopatienten mit Vorsicht verabreicht werden.

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. Es sind seltene Fälle einer malignen Hyperthermie bei Verwendung von Sevofluran berichtet worden (siehe auch Abschnitt 4.8). Dieses klinische Syndrom wird durch eine Hyperkapnie angezeigt und äußert sich unter anderem in Form von Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Herzrhythmusstörungen und/oder Blutdruckschwankungen. Einige dieser unspezifischen Beschwerden können auch während einer leichten Narkose, einer akuten Hypoxie, einer Hyperkapnie oder einer Hypovolämie auftreten. Tödlicher Ausgang der malignen Hyperthermie wurde bei Sevofluran berichtet. Die Behandlung umfasst das Absetzen der auslösenden Mittel (z. B. Sevofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium und Anwendung einer unterstützenden Therapie. Da ein Nierenversagen zeitverzögert auftreten kann, ist die Harnproduktion zu überwachen und gegebenenfalls zu unterstützen.

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde bei Kindern und Jugendlichen in seltenen Fällen mit einem erhöhten Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht, der zu Herzrhythmusstörungen und zu letalen Verläufen in der postoperativen Phase führte.

Patienten mit einer latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankung, insbesondere einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, scheinen am gefährdetsten zu sein. In den meisten – jedoch nicht in allen – beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Suxamethonium angewendet. Bei den betroffenen Patienten kam es auch zu einem deutlichen Anstieg des Serumkreatinkinase-Spiegels und in einigen Fällen zu Veränderungen im Urin, die denen einer Myoglobulinurie ähneln. Trotz der Ähnlichkeiten mit dem Befund einer malignen Hyperthermie zeigten sich bei keinem Patienten Anzeichen oder Symptome einer Muskelrigidität oder eines erhöhten Gesamtstoffwechsels. Eine frühzeitige und aggressive Intervention zur Behandlung der Hyperkaliämie sowie der persistierenden Arrhythmien wird empfohlen, ebenso wie eine anschließende Abklärung einer latenten neuromuskulären Erkrankung.

Austausch von ausgetrocknetem Kohlendioxidabsorber

Die exotherme Reaktion zwischen Sevofluran und dem Kohlendioxidabsorber verstärkt sich, wenn der Kohlendioxidabsorber ausgetrocknet ist, z. B. wenn über einen längeren Zeitraum Frischgas durch den Atemkalkbehälter strömt. Bei Anwendung von Sevofluran zusammen mit ausgetrocknetem Atemkalk ist in seltenen Fällen über Überhitzung, Rauch und/oder spontanes Feuer in dem Narkosemittelverdampfer berichtet worden. Dies galt insbesondere bei Verwendung von kaliumhydroxidhaltigem Atemkalk. Eine unerwartete Verzögerung des Anstiegs der eingeatmeten Konzentration von Sevofluran oder ein unerwarteter Abfall der eingeatmeten Konzentration von Sevofluran im Vergleich zu den Einstellungen des Verdampfers kann ein Zeichen für eine Überhitzung des Kohlendioxidabsorbers sein.

Wenn der Kohlendioxidabsorber ausgetrocknet ist, z. B. wenn über einen längeren Zeitraum Frischgas durch den Atemkalkbehälter strömt, kann es zu einer exothermen Reaktion mit einem verstärkten Abbau von Sevofluran und zur Entstehung von Abbauprodukten kommen. Im Kreissystem eines experimentellen Narkosegeräts wurden bei Verwendung von trockenen Kohlendioxidabsorberrn und maximalen Sevofluran-Konzentrationen (8 %) über einen längeren Zeitraum (≥ 2 Stunden) verschiedene Sevofluran-Abbauprodukte (Methanol, Formaldehyd, Kohlenmonoxid und Compound A, B, C und D) beobachtet. Die Formaldehydkonzentrationen im Anästhesiekreissystem (mit natriumhydroxidhaltigem Atemkalk) entsprachen den Mengen, die bekannterweise zu leichten Atemwegsreizungen führen. Die klinische Relevanz der unter diesen extremen Versuchsbedingungen entstandenen Abbauprodukte ist nicht bekannt.

Wenn der behandelnde Arzt ein Austrocknen des Kohlendioxidabsorbers vermutet, ist dieser vor der Verabreichung von Sevofluran auszutauschen. Ein Austrocknen des Kohlendioxidabsorbers wird nicht notwendigerweise durch eine Veränderung des Farbindikators angezeigt. Ein nicht wesentlich veränderter Farbindikator ist daher kein zuverlässiges Zeichen für eine ausreichende

Befeuchtung. Kohlendioxidabsorber sind daher unabhängig vom Zustand des Farbindikators regelmäßig auszutauschen. (siehe Abschnitt 6.6)

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Viele dieser Krampfanfälle traten bei Kindern ab 2 Monaten und bei Jugendlichen auf. Meist lagen keine prädisponierenden Risikofaktoren vor. Bei Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit potenziellem Krampfanfall Risiko ist daher eine klinische Beurteilung im Einzelfall durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4 – Krampfanfälle).

Bei Kindern kann ein schnelles Aufwachen kurzzeitige Unruhezustände hervorrufen, die die Kooperation beeinträchtigen können (bei etwa 25 % der Fälle).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Pompe wurde über einzelne Fälle von ventrikulären Arrhythmien berichtet.

Bei Kindern, die Sevofluran zur Narkoseeinleitung erhalten haben, werden dystonische Bewegungen beobachtet, die ohne Behandlung verschwinden. Der Zusammenhang mit Sevofluran ist nicht gesichert.

Down Syndrom

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Sevofluran wurden auch 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 Aminoglykoside), natürliche und synthetische Hormone, Blutprodukte sowie Herz-Kreislauf-Präparate (einschließlich Adrenalin).

Lachgas

Wie bei allen halogenierten volatilen Anästhetika sinkt auch bei Sevofluran der MAC-Wert, wenn das Präparat 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 der Narkose).

Muskelrelaxanzien

Sevofluran beeinflusst – ebenso wie andere Inhalationsanästhetika – die Intensität und die Dauer der durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien hervorgerufene neuromuskuläre Blockade. 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 Suxamethonium und die Dauer der depolarisierenden neuromuskulären Blockade wurden nicht untersucht.

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 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 sollte die Dosierung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien nicht gesenkt werden. (2) Während der Aufrechterhaltung der Narkose kann die Dosierung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wahrscheinlich im Vergleich zur Dosierung bei einer Narkose mit N₂O/Opioiden reduziert werden. Die Anwendung zusätzlicher Dosen von Muskelrelaxanzien sollte unter relaxometrischer Überwachung erfolgen.

Benzodiazepine und Opioide

Benzodiazepine und Opioide senken vermutlich die MAC-Werte von Sevofluran in ähnlicher Weise wie andere Inhalationsanästhetika. Die Anwendung von Sevofluran ist mit einem unter üblichen chirurgischen Bedingungen erfolgenden Einsatz von Benzodiazepinen und Opioiden vereinbar.

Opioide wie Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil können bei Anwendung zusammen mit Sevofluran einen synergistischen Abfall der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz hervorrufen.

Betarezeptorenblocker

Sevofluran kann die negativen ionotropen, chronotropen und dromotropen Wirkungen von Betarezeptorenblockern durch Hemmung der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen verstärken.

Adrenalin

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

CYP2E1-Induktoren

Arzneimittel und Stoffe, die die Aktivität des Zytochrom-P450-Isoenzym CYP2E1 verstärken, wie Isoniazid und Alkohol, können die Metabolisierung von Sevofluran beschleunigen und eine signifikante Erhöhung der Plasma-Fluoridkonzentration bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Sevofluran und Isoniazid kann die hepatotoxischen Wirkungen von Isoniazid verstärken.

Indirekt wirksame Sympathomimetika

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

Verapamil

Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Sevofluran wurde eine Störung der atrioventrikulären Überleitung beobachtet.

Johanniskraut

Unter einer Langzeitbehandlung mit Johanniskraut wurden bei Patienten, die eine Narkose mit halogenierten Inhalationsanästhetika erhielten, Fälle einer schweren Hypotonie und eines verzögerten Aufwachens aus der Narkose beschrieben.

Barbiturate

Die Anwendung von Sevofluran ist mit einem unter üblichen chirurgischen Bedingungen erfolgenden Einsatz von Barbituraten, Propofol und anderen intravenös zu verabreichenden Anästhetika vereinbar. Bei intravenös zu verabreichenden Anästhetika ist möglicherweise eine niedrigere Konzentration von Sevofluran erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur limitierte Daten über die Verwendung von Sevofluran bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Sevofluran in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, nur bei eindeutiger Indikationsstellung 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 der relaxierenden Wirkung von Sevofluran auf den Uterus und einer Verstärkung von Gebärmutterblutungen ist Sevofluran zur Anästhesie in der Geburtshilfe mit Vorsicht einzusetzen

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sevofluran in die Muttermilch übergeht. Daher ist bei Anwendung von Sevofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierstudien haben Nebenwirkungen im Hinblick auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie alle starken Inhalationsanästhetika kann auch Sevofluran eine dosisabhängige kardiale- und respiratorische Depression hervorrufen. Die meisten Nebenwirkungen sind schwach bis mäßig ausgeprägt und vorübergehender Natur. Postoperativ wurden Übelkeit und Erbrechen – häufige Symptome nach einem chirurgischen Eingriff und einer Allgemeinanästhesie - berichtet. Diese Nebenwirkungen können auf das Inhalationsanästhetikum, andere intra- oder postoperativ verabreichte Arzneimittel, oder auf die Reaktion des Patienten auf das chirurgische Verfahren zurückzuführen sein.

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren:
bei erwachsenen Patienten: Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen
bei älteren Patienten: Bradykardie, Hypotonie und Übelkeit
bei Kindern und Jugendlichen: Agitiertheit, Husten, Erbrechen und Übelkeit

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach der Markteinführung gemeldet wurden und bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang mit der Anwendung von

Sevofluran besteht, sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt (geordnet nach MedDRA-Systemorganklasse, bevorzugtem Terminus und Häufigkeit des Auftretens). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfallberichte. 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.

Nebenwirkungen (Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung)

Übersicht über die in klinischen Studien und nach Markteinführung am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion ¹ Anaphylaktoide Reaktion Überempfindlichkeit ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Unruhe
	Gelegentlich	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz Schwindel Kopfschmerzen
	nicht bekannt	Konvulsionen ^{2,3} Dystonie Erhöhter Intrakranialdruck
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Bradykardie
	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Kompletter AV-Block, Herzrhythmusstörungen (einschließlich ventrikuläre Arrhythmien) Vorhofflimmern, Extrasystolen (ventrikulär, supraventrikulär, bei Bigeminus)
	nicht bekannt	Herzstillstand ⁴ Kammerflimmern Torsade de pointes Ventrikuläre Tachykardie QT Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atembeschwerden Atemdepression Laryngospasmus Luftwegverschluss
	Gelegentlich	Apnoe Asthma Hypoxie
	nicht bekannt	Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Keuchen ¹ Atemanhalten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen
	Häufig	Verstärkte Speichelbildung
	nicht bekannt	Pankreatitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	nicht bekannt	Hyperkaliämie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	nicht bekannt	Muskelstarre
Leber- und Gallenerkrankungen	nicht bekannt	Hepatitis ^{1,2} Leberversagen ^{1,2} Lebernekrose ^{1,2} Ikterus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	nicht bekannt	Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	nicht bekannt	Kontaktdermatitis ¹ Juckreiz Hautausschlag ¹ Gesichtsödeme ¹ Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schüttelfrost Fieber
	nicht bekannt	Beschwerden im Brustbereich ¹ Maligne Hyperthermie ^{1,2} Ödeme
Untersuchungen	Häufig	Abnormale Blutglucosewerte Abnormale Leberfunktionstests ⁵ Abnormale Leukozytenzahl Erhöhter Fluoridspiegel im Blut ¹
	Gelegentlich	Erhöhtes Serumkreatinin

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Hypothermie
--	--------	-------------

- ¹ Siehe Abschnitt 4.8 – Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
- ² Siehe Abschnitt 4.4.
- ³ Siehe Abschnitt 4.8 – Kinder und Jugendliche.
- ⁴ Seit der Markteinführung gibt es nur sehr wenige Meldungen über einen Herzstillstand in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran.
- ⁵ Gelegentliche Fälle von vorübergehenden Veränderungen der Leberfunktionstests wurden bei Anwendung von Sevofluran und ähnlichen Substanzen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (u. a. Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, Giemen, Beschwerden im Brustbereich, Gesichtsoedeme, Augenlidödeme, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Bronchospasmen, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen), insbesondere in Zusammenhang mit einer berufsbedingten Langzeitexposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Sevofluran.

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Sevofluran wurde mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht. Viele dieser Krampfanfälle traten bei Kindern ab 2 Monaten und bei Jugendlichen auf, wobei meist keine prädisponierenden Risikofaktoren vorlagen. In einigen Fällen wurden keine anderen Arzneimittel gleichzeitig gegeben, und mindestens ein Fall wurde durch Elektroenzephalographie (EEG) bestätigt. Obwohl es sich in vielen Fällen um einzelne Krampfanfälle handelte, die sich spontan oder nach Behandlung lösten, wurden auch Fälle mit mehrfachen Krampfanfällen berichtet. Die Krampfanfälle sind während oder kurz nach der Sevofluran-Induktion aufgetreten, in Notfällen und während der postoperativen Erholung bis zu einem Tag nach der Anästhesie. Bei Patienten mit potenziellem Krampfanfall Risiko ist daher vor Anwendung von Sevofluran eine klinische Beurteilung im Einzelfall durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 **Überdosierung**

Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Atemdepression und Kreislaufstörungen.

Im Falle einer Überdosierung sind folgende Maßnahmen zu ergreifen: Die Zufuhr von Sevofluran unterbrechen und unterstützende Maßnahmen einleiten: die Atmung des Patienten freizuhalten und es sollte eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff sowie eine Unterstützung der kardiovaskulären Funktionen eingeleitet werden.

5. **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika; halogenierte Kohlenwasserstoffe
ATC-Code: N01AB08

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: Sevofluran kann zu einer konzentrationsabhängigen Blutdrucksenkung führen. Sevofluran bewirkt eine Sensibilisierung des Myokards für durch exogene Epinephrin-Gaben induzierte Herzrhythmusstörungen. Diese Sensibilisierung ist der von Isofluran vergleichbar.

5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Sevofluran ist in Blut und Gewebe schwach löslich. Dadurch wird schnell eine zur Einleitung einer Narkose ausreichende alveoläre Konzentration und später eine rasche Eliminierung bis zum Narkoseende erreicht.

Beim Menschen werden weniger als 5% des resorbierten Sevoflurans in der Leber zu Hexafluoroisopropanol (HFIP) metabolisiert und dabei anorganisches Fluorid und Kohlendioxid (bzw. ein Fragment mit einem Kohlenstoffatom) freigesetzt. Das gebildete HFIP wird rasch mit Glukuronsäure konjugiert und im Harn ausgeschieden.

Die rasche und weitreichende pulmonale Eliminierung von Sevofluran minimiert die für die Verstoffwechslung verfügbare Menge. Die Verstoffwechslung von Sevofluran wird durch Barbiturate nicht angeregt.

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.

Eine Studie an männlichen Ratten hat eine im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Konzentration und Beweglichkeit der Spermien sowie eine gesteigerte testikuläre Degeneration nach einer chronischen Exposition mit Sevofluran gezeigt (1 MAC Sevofluran Inhalation für 7 oder 14 Tage).

Veröffentlichte Studien an fetalen Rhesusaffen weisen nach, dass die Verabreichung von Anästhetika (Isofluran) oder Sedativa (Propofol, Ketamin), die wie Sevofluran die NMDA-Rezeptoren blockieren und/oder die GABA-Aktivität steigern, die neuronale und Oligodendrozytenapoptose in der Entwicklung des Gehirns der Nachkommen erhöht. Die klinische Signifikanz dieser nicht klinischen Befunde ist nicht klar; allerdings weisen Studien an Jungtieren darauf hin, dass die gesteigerte neuronale Apoptose mit langfristigen kognitiven Defiziten korrelieren kann.

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. Tierstudien haben gezeigt, dass die Leber- und Nierenzirkulation mit Sevofluran gut aufrechterhalten werden.

Sevofluran senkt die zerebrale Metabolisierungsrate von Sauerstoff (CMRO₂) in ähnlicher Weise wie Isofluran. Eine Senkung der CMRO₂-Rate um etwa 50 % wird bei Konzentrationen von annähernd 2,0 MAC beobachtet. In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Sevofluran keine signifikanten Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss hat.

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

Compound A: Compound A ist ein Abbauprodukt von Sevofluran, das in CO₂-Absorbern entsteht. Die Konzentration von Compound A steigt normalerweise mit zunehmender Absorbtemperatur 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 Nephrotoxizität bei 25 - 50 ppm gefunden. Die Relevanz für den Menschen 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 Niedrigfluss-Narkosen begrenzt ist, gab es bisher keinen Hinweis auf eine durch Compound A ausgelöste Nierenfunktionsstörung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

In der klinischen Praxis kann Sevofluran durch direkten Kontakt mit Kohlendioxidabsorbentien (Natronkalk und Bariumkalk) abgebaut werden. Hierbei entstehen in geringen Konzentrationen Compound A (Pentafluorisopropenylfluormethylether (PIFE)) und Spuren von Compound B (Pentafluormethoxyisopropylfluormethylether (PMFE)). Die Reaktion mit CO₂-Absorbentien ist nicht Sevofluran-spezifisch. Sevofluran wird im Kreissystem durch Deprotonierung in Gegenwart starker Basen (Kaliumhydroxid (KOH) und/oder Natriumhydroxid (NaOH)) zu einem Alken (Compound A) umgewandelt. Bei Verwendung von Rückatmungssystemen ist eine Abweichung von üblichen klinischen Vorgehensweisen und Dosierungen nicht notwendig.

Höhere Konzentrationen von Compound A werden erreicht, wenn Bariumkalk anstatt Natronkalk verwendet wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumflaschen mit 250 ml Inhalt, innen mit Schutzlack aus Epoxyphenolharz beschichtet.

Die Flaschen sind verschlossen mit

- Kunststoff-Schraubdeckeln mit einer Innenbeschichtung aus Polytetrafluorethylen (PTFE) oder
- einem integrierten Ventilverschluss, welcher Komponenten aus Edelstahl, Nylon, Ethylen-Propylen Copolymer (EPDM) und Polyethylen enthält, die mit dem Produkt in Kontakt kommen.

Packungsgrößen mit 1 und 6 Flaschen zu je 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Zur Anwendung von Sevofluran sollte ein speziell für Sevofluran Baxter kalibrierter Verdampfer verwendet werden. Das Füllen erfolgt direkt aus der Flasche über das integrierte Ventil oder im Falle einer Flasche ohne integriertem Ventil durch Verwendung eines

Fülladapters, der eigens für den Verdampfer entwickelt wurde. Für die Anwendung sollen nur Verdampfer verwendet werden, deren Kompatibilität mit diesem Arzneimittel nachgewiesen wurde. 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.
Bei der Verabreichung von Inhalationsanästhetika muss eine Austrocknung von Kohlendioxidabsorbent verhindert werden. Wenn eine Austrocknung des CO₂-Absorbent vermutet wird, ist er zu ersetzen.

7. **INHABER DER ZULASSUNG**

Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien

8. **ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-29328

9. **DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.06.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.06.2014

10. **STAND DER INFORMATION**

Mai 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten