

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isofluran Piramal 100 % Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isofluran 100 %

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isofluran Piramal eignet sich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Isofluran Piramal sollte nur unter der Verantwortung eines Anästhesisten und bei Verfügbarkeit geeigneter Geräte für Anästhesie und Wiederbelebung angewendet werden.

Die folgende Dosierungsanleitung ist anzuwenden

Kinder und Jugendliche

Alter	Durchschnittlicher MAC-Wert in 100 % Sauerstoff
Frühgeborene im Gestationsalter < 32 Wochen	1,28 %
Frühgeborene im Gestationsalter 32–37 Wochen	1,41 %
0–1 Monate	1,60 %
1–6 Monate	1,87 %
6–12 Monate	1,80 %
1–5 Jahre	1,60 %

Prämedikation:

Die Prämedikation sollte entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten ausgewählt werden, dabei ist die atemdepressive Wirkung von Isofluran zu berücksichtigen. Anticholinergika können gegeben werden.

Narkoseeinleitung

Aufgrund des leicht stechenden Geruchs von Isofluran kann die Einleitung mit Isofluran Piramal in Sauerstoff oder in Kombination mit Sauerstoff/Lachgas-Mischungen Husten, Atemanhalten oder Laryngospasmen zur Folge haben.

Dies lässt sich durch die Anwendung einer hypnotischen Dosis eines kurzwirkenden Narkotikums (z. B. eines ultra-kurzwirksamen Barbiturates) vor der Inhalation von Isofluran Piramal vermeiden.

Zur Einleitung wird eine Konzentration von 0,5 Vol.% Isofluran empfohlen, die schrittweise um 0,5 Vol.% gesteigert wird. Konzentrationen von 1,5–3,0 Vol.% führen in der Regel in 7–10 Minuten zu einer chirurgischen Anästhesie.

Narkoseeinleitung bei Kindern

Isofluran wird nicht zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern empfohlen. Es können Husten, Atemanhalten, verminderte Sauerstoffsättigung, verstärkte Speichelsekretion sowie ein Laryngospasmus auftreten.

Aufrechterhaltung

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit 70 % Lachgas und Sauerstoff beträgt die durchschnittliche Erhaltungskonzentration in Abhängigkeit von der chirurgischen Stimulation 1,0–2,5 Vol.%. Wird die Anästhesie durch intravenöse Anästhetika und/oder Opioide ergänzt, so liegen die Erhaltungskonzentrationen niedriger. Bei alleiniger Beatmung mit Sauerstoff, einem Sauerstoff/Raumluftgemisch oder niedrigerer Lachgaskonzentration sind die inspiratorischen Konzentrationen um 0,5–1,0 Vol.% höher zu wählen.

Sollte eine zusätzliche Muskelrelaxation erforderlich sein, können – unter Berücksichtigung der verstärkenden Wirkung durch Isofluran Piramal – Muskelrelaxanzien gegeben werden.

Ein außergewöhnlicher Blutdruckabfall kann mit einer zu großen Narkosetiefe zusammenhängen. Die inspiratorische Isofluran-Konzentration sollte dementsprechend verringert werden. Eine kontrollierte Hypotonie kann durch Applikation von 2,5–4,0 Vol.% Isofluran inspiratorisch erzielt werden.

Beendigung der Narkose

Nach Beendigung der Isofluran-Applikation und Zufuhr von reinem Sauerstoff in einem Nicht- Rückatmungssystem erwacht der Patient in der Regel nach 10 Minuten. Eine Reduktion der Isofluran-Konzentration auf 0,5 Vol.% sollte bereits gegen Ende der Operation erfolgen (z. B. bei Verschluss der Operationswunde).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anwendung sollte mit besonderer Vorsicht geschehen. In der Regel ist keine Dosisänderung erforderlich (siehe Abschnitt „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Die Anwendung sollte mit besonderer Vorsicht geschehen. In der Regel ist keine Dosisänderung erforderlich (siehe Abschnitt „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Kinder und ältere Patienten:

Bei Kindern wird Isofluran Piramal auf Grund erhöhter MAC-Werte in höherer Dosierung appliziert (siehe auch MAC-Wert Tabelle im Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“). Bei älteren Patienten wird Isofluran Piramal auf Grund verringerter MAC-Werte in reduzierter Dosierung appliziert (siehe auch MAC-Wert Tabelle im Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“).

Art der Anwendung

Isofluran Piramal ist zur Inhalation bestimmt. Isofluran Piramal darf nur mit Verdampfern verabreicht werden, die speziell für Isofluran kalibriert wurden, um eine genaue Kontrolle der erreichten Konzentration des Anästhetikums zu ermöglichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen ein anderes halogeniertes Inhalationsanästhetikum. Bei maligner Hyperthermie in der Vorgeschichte oder genetischer Disposition zu maligner Hyperthermie ist Isofluran Piramal kontraindiziert (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“).

Isofluran Piramal ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen Leberfunktionsstörungen oder Ikterus nach Anwendung mit Isofluran oder einem anderen halogenierten Anästhetikum aufgetreten sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie können Speichelfluss und tracheobronchiale Sekretion zunehmen und insbesondere bei Kindern einen Laryngospasmus verursachen.

Perioperative Hyperkaliämie

In seltenen Fällen ging die Anwendung eines Inhalationsnarkotikums mit einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration einher, in dessen Folge postoperative Herzrhythmusstörungen, teilweise mit letalem Ausgang bei pädiatrischen Patienten, auftraten. Patienten mit latenten oder bekannten neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am gefährdetsten zu sein. In den meisten, jedoch nicht in allen, beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Succinylcholin angewendet. Bei diesen Patienten waren außerdem die Kreatinkinase-Spiegel im Serum deutlich erhöht und in einigen Fällen wurde Myoglobin mit dem Urin ausgeschieden. Trotz der Ähnlichkeiten zur malignen Hyperthermie zeigte keiner dieser Patienten Anzeichen oder Symptome wie Muskelsteifigkeit oder einen erhöhten Stoffwechsel. Frühzeitiges und konsequentes Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf noch nicht entdeckte neuromuskuläre Erkrankungen.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung von Isofluran Piramal an hypovolämischen Patienten, da Isofluran Piramal auf Grund seiner vasodilatierenden Wirkung besonders bei diesen Patienten eine deutliche Hypotension verursachen kann.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung von Isofluran Piramal an Patienten mit Myasthenia gravis, da diese eine erhöhte Empfindlichkeit auf die muskelrelaxierende Wirkung von Isofluran Piramal aufweisen.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Anwendung von Isofluran Piramal mit besonderer Vorsicht geschehen.

Warnhinweise

Von Isofluran ist bekannt, dass es im geschlossenen System mit trockenem Atemkalk reagiert und Kohlenmonoxid bildet. Die Inhalation von Kohlenmonoxid kann bei gefährdeten Patienten zur Bildung von Kohlenmonoxidhämoglobin in beträchtlicher Menge führen. Kohlenmonoxidhämoglobin ist selbst in geringen Mengen toxisch und

wird durch das Standardmonitoring, wie Pulsoximetrie, nicht ohne weiteres erfasst. Sollte ein Patient während einer Isofluran-Narkose mit geschlossenem System einen Sauerstoffmangel entwickeln, der nicht auf übliche therapeutische Maßnahmen anspricht, sind direkte Messungen des Kohlenmonoxidhämoglobins vorzunehmen. Es sind alle erforderlichen Maßnahmen zu ergreifen, um zu gewährleisten, dass ein Austrocknen des Atemkalks verhindert wird.

Sonstige Hinweise

Isofluran führt bei tieferer Narkose (1,5 Vol.%) zu einer verstärkten Hirndurchblutung und kann dadurch einen Anstieg des Liquordrucks bewirken. Isofluran darf bei Patienten mit verstärktem intrakraniell Druck nur mit Vorsicht angewendet werden.

Isofluran ist ein starker systemischer und koronarer Arterien dilator. Die Auswirkung auf den systemischen Druck kann beim normalen, gesunden Patienten leicht kontrolliert werden. Isofluran wurde speziell als Induktionsmittel für Hypotension verwendet. Das koronare „Steal“-Phänomen (eine Durchblutungsumverteilung des koronaren Blutstroms) bedeutet jedoch, dass Isofluran nur mit Vorsicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingesetzt werden darf. Vor allem Patienten mit subendokardialer Ischämie müssen als besonders anfällig angesehen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

a) Nicht empfohlene Kombinationen Nichtselektive MAO-Hemmer

Die Behandlung mit MAO-Hemmern muss 15 Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Isofluran Piramal trägt das Risiko eines perioperativen Kollapses.

Alpha- und Betasympathomimetika (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), Betasympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Orciprenalin):

Ausgrund des Risikos schwerer ventrikulärer Arrhythmien sollten diese Stoffe während einer Isofluran Piramal-Narkose nur mit erhöhter Vorsicht angewendet werden

b) Mit Vorsicht einzusetzende Kombinationen

Muskelrelaxanzien

Isofluran führt eine ausreichende Muskelrelaxation für einige intraabdominale Operationen herbei. Die Wirkung von Muskelrelaxanzien, vor allem nicht-depolarisierenden, wird durch Isofluran Piramal verstärkt, so dass ihre Dosis im Allgemeinen auf 1/3 bis 1/2 reduziert werden sollte. Die muskelrelaxierende Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Neostigmin aufgehoben, nicht aber die des Isoflurans.

Adrenalin

Adrenalin kann unabhängig von der Art der Anwendung während der Narkose mit Isofluran zu Arrhythmien führen.

Im Rahmen klinischer Studien mit Isofluran ergaben sich nach subkutaner Verabreichung von 0,25 mg Adrenalin keine Hinweise auf

eine Zunahme der Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen.

Calcium-Antagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Calcium-Antagonisten, insbesondere aus der Klasse der Dihydropyridine, behandelt werden, kann Isofluran Piramal eine deutliche Hypotension verursachen.

Lachgas, Opioide u. a. zentral dämpfende Mittel

Die anästhetische Wirkung von Isofluran Piramal wird durch die gleichzeitige Gabe von N₂O, Opioiden und anderen zentral dämpfenden Mitteln verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen ausreichend sein können.

Sonstige

Über eine erhöhte Tachykardie bei gleichzeitiger Anwendung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern, selektiven und nicht-selektiven Sympathomimetika und indirekten Sympathomimetika wurde berichtet.

Über eine Verminderung der MAC-Werte durch Clonidin wurde berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten über die Anwendung von Isofluran bei schwangeren Frauen. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Isofluran sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Isofluran entspannt den Uterusmuskel mit potenziellem Risiko für Uterusblutungen, daher sollte bei geburthilflichen Operationen die niedrigste Isofluran-Konzentration verwendet werden

Verwendung bei Kaiserschnitt

Isofluran hat sich in Konzentrationen bis zu 0,75% als sicher für die Aufrechterhaltung der Anästhesie beim Kaiserschnitt erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da viele Arzneimittel in die menschliche Muttermilch übergehen, ist bei Anwendung

von Isofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

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

Nach einer Narkose mit Isofluran Piramal darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Die Dauer ist vom Arzt individuell festzulegen. Der Patient soll sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Isofluran Piramal auftretende Nebenwirkungen wie Atemdepression, Hypotonie oder Herzrhythmusstörungen sind in der Regel dosisabhängige Ausweitungen der pharmakologischen Wirkungen. Potenziell schwerwiegende unerwünschte Effekte sind maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und die Leber betreffende Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In der postoperativen Phase wurden Zittern, Übelkeit, Erbrechen und Darmverschluss beobachtet.

Herzstillstand, Bradykardie und Tachykardie wurden bei allgemeinen Inhalationsanästhetika beobachtet und können bei Isofluran auftreten

b) Nebenwirkungstabelle

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien und Beobachtungen nach Markteinführung gemeldet wurden. Die Nebenwirkungen wurden nach Organsystem und nach Häufigkeit geordnet; dies geschah unter Anwendung folgender Klassifizierung: 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) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Anstiege der Zahl der weißen Blutzellen wurden auch ohne chirurgischen Eingriff beobachtet.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Kontaktdermatitis, Haut-

Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Carboxyhämoglobinämie ²
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen ¹ Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	nicht bekannt	Hyperkalämie ² erhöhte Blutzuckerwerte
Psychiatrische Erkrankungen	nicht bekannt	Agitation Delirium Veränderungen der Gemütslage ⁵
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	Krampfanfälle
	nicht bekannt	mentale Beeinträchtigungen ⁴

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzkrankungen	nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen ^{1,2} Tachykardie Bradycardia QT-Verlängerung Herzstillstand Torsades de pointes
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Hypotonie ² Hämorrhagie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	nicht bekannt	Bronchospasmus ² Dyspnoe ¹ keuchende Atemgeräusche ¹ Atemdepression ² Laryngospasmus ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	häufig	Erbrechen Übelkeit
	sehr selten	Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Leberzellnekrose ² hepatozelluläre Schäden ²
	nicht bekannt	Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	nicht bekannt	Gesichtsschwellungen ¹ Kontaktdermatitis ¹ Hautausschlag ¹
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen	nicht bekannt	Rhabdomyolyse, Myoglobininurie ²
Erkrankungen der Nieren und des Urogenitaltraktes	nicht bekannt	Erhöhung des Kreatininspiegels im Blut Erniedrigung des Harnstoffspiegels im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Frösteln
	sehr selten	maligne Hyperthermie ²
	nicht bekannt	Brustschmerzen ¹
Untersuchungen	sehr selten	Zahl der weißen Blutzellen erhöht ¹ Leberenzyme erhöht ²
	nicht bekannt	Fluoridspiegel erhöht ¹ Anomalitäten im Elektroencephalogramm Cholesterolverwerte im Blut erniedrigt Blutspiegel der alkalischen Phosphatase erniedrigt

¹ siehe Abschnitt 4.8 c)

² siehe Abschnitt 4.4

³ bei Patienten mit Schwangerschaftsabbruch (siehe Abschnitt 4.4)

⁴ Kann für 2 bis 4 Tage nach der Anästhesie eine leichte Verminderung der intellektuellen Funktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

⁵ Kleine Veränderungen der Stimmung und Symptome können bis zu sechs Tage anhalten (siehe Abschnitt 4.4).

ausschlag, Dyspnoe, keuchender Atemgeräusche, Brustbeschwerden, Schwellungen des Gesichts oder anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet, insbesondere in Verbindung mit langfristiger berufsbedingter Exposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden in klinischen Untersuchungen (z. B. Methacholin-Provokationstest) bestätigt. Die Ursachen der anaphylaktischen Reaktionen während der Exposition gegenüber Inhalationsanästhetika sind jedoch nicht geklärt, da die Betroffenen gleichzeitig mehreren anderen Arzneistoffen ausgesetzt sind, von denen viele dafür bekannt sind, solche Reaktionen auszulösen. Als Folge des Wirkstoffabbaus im Körper kann der Spiegel anorganischen Fluorids im Serum während oder nach einer Isofluran Piramal-

Narkose geringfügig erhöht sein. Es ist unwahrscheinlich, dass die niedrigen beobachteten Serum-Fluoridspiegel (durchschnittlich 4,4 µmol/l in einer Studie) nierentoxisch sind, da sie deutlich unter den Schwellenwerten für eine Nierentoxizität liegen. Isofluran Piramal hat dosisabhängig negativ inotrope Effekte. Bei der Anwendung von Isofluran Piramal kommt es, wie bei anderen Inhalationsanästhetika auch, zu einer dosisabhängigen Atemdepression. Sehr selten kann Isofluran Piramal eine maligne Hyperthermie auslösen. Manche Patienten empfinden den Geruch von Isofluran Piramal als unangenehm. Husten und Laryngospasmen können die Einleitung der Narkose verlangsamen. Isofluran Piramal reduziert konzentrationsabhängig den Uteruston. Eine gesteigerte

uterine Blutungsneigung bei geburtshilflichen Eingriffen kann nicht ausgeschlossen werden. Nach Kürettage wurde ein erhöhter Blutverlust beobachtet.

Isofluran Piramal kann, ähnlich wie andere Inhalationsanästhetika, das Verhalten der Patienten für zwei bis vier Tage im Sinne einer Verlangsamung zahlreicher Reaktionen beeinträchtigen. Isofluran Piramal kann ebenfalls geringe Änderungen der Gemütslage bis zu sechs Tagen bewirken.

Bei Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma oder großen raumfordernden Prozessen wurden bei mittleren Konzentrationen (0,7 bis 1,0 Vol.-%) Anstiege des intrakraniellen Druckes beobachtet. Sehr selten kommt es unter Isofluran zu Veränderungen im EEG.

d) Kinder

Die Verwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern wurde eine erhöhte Irritabilität der oberen Atemwege (Speichelsekretion, Husten, Atemanhalten, Laryngospasmen) durch Isofluran Piramal, insbesondere bei fehlender Prämedikation, beobachtet. In der Einleitungsphase der Narkose können sich Speichelfluss und tracheobronchiale Sekretion erhöhen und Laryngospasmen auslösen.

e) Weitere besondere Patientengruppen

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen
Die Verwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am gefährdetsten zu sein (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind für die Erhaltung der Narkose normalerweise geringere Konzentrationen von Isofluran Piramal erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 über das nachfolgend aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Isofluran Piramal 100 % Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation



4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Es kommt zu einer Kreislauf- und Atemdepression.

Therapie der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung muss die Zufuhr von Isofluran Piramal unterbrochen werden und vorübergehend eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff vorgenommen werden. Weiterhin müssen kreislaufunterstützende Maßnahmen getroffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, halogenierte Kohlenwasserstoffe

ATC-Code: N01AB06

Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der halogenierten Kohlenwasserstoffe. In Abhängigkeit von der Dosierung löst Isofluran eine reversible Ausschaltung des Bewusstseins, Ausschaltung des Schmerzempfindens, die Dämpfung vegetativer Reflexe und die Unterdrückung der Willkür-Motorik aus. Atmung und Kreislauf werden gedämpft. Der Wirkungsmechanismus ist ungeklärt.

Der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration, die bei 50 % der Patienten eine Abwehrreaktion auf den Schmerzreiz verhindert) beträgt 1,15 Vol.% für Menschen der mittleren Altersgruppe. Die Wirkung ist altersabhängig und die MAC-Werte liegen bei Kindern deutlich höher.

Alter	in 100 % Sauerstoff	in 70 % Lachgas
1 Tag – 1 Monat	1,60	
1 – 6 Monate	1,87	
6 – 12 Monate	1,80	
1 – 5 Jahre	1,60	
26 ± 4 Jahre	1,28	0,56
44 ± 7 Jahre	1,15	0,50
64 ± 5 Jahre	1,05	0,37

Im Allgemeinen kommt es unter Isofluran zu einer schnellen und komplikationslosen Narkoseein- und -ausleitung. Isofluran hat einen leicht stechenden Geruch, der insbesondere bei Kindern zu Speichel- und Tracheobronchialsekretion und Husten führen kann. Die Narkosetiefe kann mit Isofluran gut kontrolliert werden.

Das Atemzugvolumen nimmt mit zunehmender Narkosetiefe ab. Die Atemfrequenz bleibt jedoch im Wesentlichen konstant. Die durch Isofluran verursachte Atemdepression wird durch chirurgische Stimulation teilweise aufgehoben, dennoch sollte die Atmung weiterhin unterstützt werden.

Der Blutdruck nimmt während der Einleitung der Narkose im Allgemeinen ab. Während des operativen Eingriffs steigt der Blutdruck wieder an. Es besteht eine enge Korrelation zwischen Narkosetiefe und Blutdruckabfall.

Unter der Narkose mit Isofluran bleibt der Herzrhythmus stabil. Isofluran wirkt negativ inotrop.

Unabhängig vom PaCO₂ und der Narkosetiefe werden im EEG keine Krampfäquivalente beobachtet.

Die muskelrelaxierende Wirkung von Isofluran Piramal ist bei normaler Narkosetiefe für intraabdominelle Eingriffe ausreichend. Eine vollständige Muskelentspannung kann durch niedrig dosierte Muskelrelaxanzien erreicht werden. Die Wirkung solcher Muskelrelaxanzien, vor allem nicht-depolarisierender, wird durch Isofluran potenziert.

Neostigmin hebt in Gegenwart von Isofluran die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien auf, nicht jedoch die neuromuskuläre Depression von Isofluran. Alle normalerweise gebräuchlichen Muskelrelaxanzien sind mit Isofluran Piramal kompatibel. Isofluran führt zu einer peripheren Vasodilatation. Bei Patienten mit einem Volumemangel sollte Isofluran Piramal vorsichtig verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorptionsort und Kinetik

Die Aufnahme von Isofluran erfolgt über die Lungenalveolen. Die Geschwindigkeit der Isofluran-Anflutung im Gehirn korreliert mit der angebotenen Konzentration in der Einatemungsluft und der Beatmung des Patienten.

Der niedrige Blut/Gas-Verteilungskoeffizient führt zu einem raschen Anstieg des Isofluran-Partialdrucks im arteriellen Blut. Hierdurch wird schnell ein hoher Partialdruckgradient zwischen Blut und Gehirn aufgebaut. Dies erklärt die rasche Narkoseeinleitung unter Isofluran.

Konzentration im Gewebe

Aus der folgenden Aufstellung einiger Verteilungskoeffizienten lässt sich zum einen erkennen, wie unterschiedlich sich die Gase in einzelnen Körperkompartimenten verteilen und zum anderen, dass Isofluran auf Grund seiner günstigen Verteilungskoeffizienten den Organismus nur minimal belastet.

Verteilungskoeffizienten

Blut/Gas	1,4
Gehirn/Blut	1,6
Leber/Blut	1,8
Niere/Blut	1,2
Muskel/Blut	2,9
Fett/Blut	45,0

(alle Angaben beziehen sich auf 37 °C)

Liquorgängigkeit

Liquorgängigkeit ist bei Isofluran gegeben.

Placentagängigkeit

Isofluran kann die Plazenta passieren.

Übergang in die Muttermilch

Der Übergang in die Muttermilch wurde bisher nicht untersucht. Daher darf Isofluran nur mit Vorsicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Biologische Halbwertszeit

Auf Grund der niedrigen Löslichkeitskoeffizienten von Isofluran beginnt die Elimination des Anästhetikums bereits während der Zufuhr.

Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion

Isofluran wird überwiegend ausgeatmet. Die Anwendung kann daher auch bei anephrischen Patienten erfolgen.

Elimination bei eingeschränkter Leberfunktion

Isofluran Piramal wird fast ausschließlich in unveränderter Form über die Alveolen mit der Ausatemluft ausgeschieden. In der Leber findet nur eine äußerst geringe Metabolisierung der Substanz statt, so dass die eingeschränkte Leberfunktion die Elimination von Isofluran Piramal nicht beeinträchtigt.

Metabolismus

Die Biotransformation von Isofluran ist mit weniger als 0,2 % sehr niedrig. Isofluran wird zu Trifluoressigsäure, Difluormethanol und Chlorid metabolisiert. Durch weitere Umwandlung entstehen Ameisensäure und anorganisches Fluorid. Maximale Konzentrationen von anorganischem Fluorid liegen im Durchschnitt unter 5 µmol/l und liegen damit deutlich unterhalb der nephrotoxischen Risikoschwelle. Die Halbwertszeiten der Harnausscheidung für Fluoride und organisches Fluor betragen 36 bzw. 41 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ bei Mäusen lag nach 24 Stunden oberhalb von 6 g/kg KG.

Chronische Toxizität

Bei Mäusen und Ratten konnten nach chronischer Isofluran-Exposition über 35 Tage keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Das teratogene Potential wurde bei Ratten und Mäusen untersucht. Die Lebensfähigkeit der Feten war unter Isofluran nicht beeinträchtigt. Ebenso wurden keine Missbildungen festgestellt. Reproduktionsstudien wurden ebenfalls an Ratten und Kaninchen durchgeführt, nachdem sie wiederholt Isofluran in Narkosekonzentrationen ausgesetzt waren. Es konnten keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Schwangerschaft oder Entbindung beobachtet werden. Die Lebensfähigkeit der Nachkommen war in keiner Hinsicht beeinträchtigt und Teratogenität konnte nicht nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen den Ergebnissen der Tierversuche und möglichen Wirkungen beim Menschen ist nicht bekannt. Die Indikation für die Anwendung von Isofluran Piramal muss besonders im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Zurückhaltung gestellt werden.

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 schnellen Hirnwachstums und der Synaptogenese zu Zellverlusten im

sich entwickelnden Gehirn führt, die mit prolongierten kognitiven Defiziten einhergehen können. Die klinische Bedeutung dieser nicht-klinischen Befunde ist nicht bekannt.

Kanzerogenität

In Kanzerogenitäts-Studien wurde keine erhöhte Inzidenz für Lebertumore beobachtet.

Mutagenität

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Isofluran.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurde berichtet, dass Isofluran mit trockenen Kohlendioxidabsorptionsmitteln unter Bildung von Kohlenmonoxid wechselwirkt. Um das Risiko der Bildung von Kohlenmonoxid in Rückatmungskreisläufen und die Möglichkeit eines erhöhten Carboxyhämoglobinspiegels zu minimieren, sollten Kohlendioxidabsorptionsmittel nicht austrocknen. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Isofluran ist in bernsteinfarbenen runden Flaschen mit Schraubverschluss vom Typ III in Packungsgrößen von 100 ml oder 250 ml verpackt. Der Verschluss ist eine schwarze Schraubkappe, die mit einem Polyethylenkegel versehen ist. Die Flaschen sind mit lila LDPE-Kragen versehen.

1 Flasche mit 250 ml Flüssigkeit

6 Flasche mit 250 ml Flüssigkeit

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Örtlicher Vertreter:

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos

8. ZULASSUNGSNUMMER

30372.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.05.1994/06.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt