

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isofluran Baxter, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isofluran 100 % (V/V)

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Isofluran Baxter ist ein flüchtiges, halogeniertes Inhalationsanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Prämedikation

Die Prämedikation sollte entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten unter Berücksichtigung der atemdepressiven Wirkung von Isofluran ausgewählt werden. Anticholinergika können gegeben werden.

Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern:

Isofluran wird nicht zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es können Husten, Atem-Anhalten, ein Sättigungsabfall, eine verstärkte Speichelsekretion sowie ein Laryngospasmus auftreten.

Einleitung der Narkose

Wird Isofluran Baxter zur Einleitung der Anästhesie verwendet, empfiehlt sich eine Anfangskonzentration von 0,5 Vol.-%. Konzentrationen von 1,3–3,0 Vol.-% rufen normalerweise nach 7–10 Minuten eine für einen chirurgischen Eingriff ausreichende Narkosetiefe hervor.

Es empfiehlt sich, ein kurz wirkendes Barbiturat oder ein anderes Präparat wie etwa Propofol, Etomidat oder Midazolam einzusetzen, um Husten oder Laryngospasmen zu verhindern, die bei Anästhesie-Einleitung mit Isofluran Baxter allein oder in Kombination mit Sauerstoff oder einer Sauerstoff-Lachgas-Mischung auftreten können.

Aufrechterhaltung der Narkose

Während des Eingriffs kann die Anästhesie mit einer Konzentration von 0,5–2,5 Vol.-% Isofluran Baxter bei gleichzeitiger Gabe von Lachgas und Sauerstoff aufrechterhalten werden.

Falls das Arzneimittel mit reinem Sauerstoff verabreicht wird, ist eine höhere Konzentration von Isofluran erforderlich (1,0–3,5 %).

Minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran Baxter beim Menschen:

Erwachsene		
Alter (Jahre)	O ₂ -100 %	O ₂ + N ₂ O (70 %)
26 ± 4	1,28 %	0,56 %
44 ± 7	1,15 %	0,50 %
64 ± 5	1,05 %	0,37 %

Pädiatrische Population

Alter	O ₂ -100 %	O ₂ + N ₂ O (60 %)
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 %	–
7–11 Monate	1,80 %	–
1–5 Jahre	1,60 %	–
6–10 Jahre	1,40 %	0,58 %
10–15 Jahre	1,16 %	0,53 %

Besteht das Trägergas aus einer Mischung von 50 % Sauerstoff (O₂) und 50 % Lachgas (N₂O), beträgt der MAC-Wert für Isofluran Baxter ungefähr 0,65 Vol.-%.

Ausleitung der Narkose

Die Isofluran Baxter-Konzentration muss gegen Ende des Eingriffs auf 0,5 Vol.-% und während des Verschließens der Wunde auf 0 Vol.-% reduziert werden, um eine schnelle Narkoseausleitung zu gewährleisten.

Nach Absetzen aller Anästhetika muss das Atemsystem des Patienten so lange mehrmals mit 100 %igem Sauerstoff ausgespült werden, bis der Patient vollständig aus der Narkose erwacht ist.

Art der Anwendung

Zum Verdampfen für die Inhalationsnarkose. Um die Isofluran-Konzentration exakt steuern zu können, müssen speziell für Isofluran Baxter kalibrierte Verdampfer verwendet werden. Die Dauer der Narkose mit Isofluran Baxter hängt von der Art des operativen Eingriffs ab.

4.3 Gegenanzeigen

Isofluran Baxter darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Isofluran oder anderen halogenierten Anästhetika.
- bekannter bzw. erblich bedingter Neigung zu maligner Hyperthermie (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, in deren Vorgeschichte es nach einer Narkose mit halogenierten Inhalationsanästhetika zu Leberfunktionsstörungen, Ikterus, unklaren Fieberzuständen, Leukozytose oder Eosinophilie gekommen ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isofluran Baxter darf nur von ausgebildeten Anästhesisten verabreicht werden, die einen speziell für Isofluran Baxter kalibrierten Verdampfer einsetzen, um die Konzentration des Anästhetikums genau zu steuern. Die Ausrüstung für eine Intubation, künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr und Herz-Kreislauf-Wiederbelebungsmaßnahmen muss unmittelbar bereitgehalten werden.

Wie bei allen halogenierten Anästhetika sollte eine wiederholte Anwendung innerhalb kurzer Zeit mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Eine Hypotonie und Atemdepression verstärken sich bei zunehmender Narkosetiefe. Da die Narkosetiefe durch Isofluran rasch und einfach steuerbar ist, dürfen nur Verdampfer mit zuverlässiger und hinreichend genauer Wirkstoffabgabe verwendet werden. Ebenso können auch Techniken eingesetzt werden, die eine Überwachung der inspiratorischen bzw. expiratorischen Konzentration ermöglichen. Der Grad der Hypotonie und der Atemdepression kann Aufschluss über die Narkosetiefe geben.

Es liegen Berichte über eine QT-Verlängerung, einhergehend mit Torsade-de-pointes-Tachykardie (in Ausnahmefällen letal), vor. Isofluran sollte daher bei Risikopatienten mit Vorsicht verabreicht werden.

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

Berichten zufolge kann Isofluran Leberschädigungen verursachen, deren Schweregrad von einem leichten, vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme bis hin zu einer letalen Lebernekrose in sehr seltenen Fällen reichen kann.

Es wurde weiterhin berichtet, dass sich das Risiko für eine Leberschädigung möglicherweise nach einem früheren Kontakt mit halogenierten Anästhetika erhöht, insbesondere wenn diese frühere Exposition weniger als 3 Monate zurückliegt.

Bei einer Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer anderen vorbestehenden Lebererkrankung kann ein anderes, nicht halogeniertes Anästhetikum bevorzugt werden.

Isofluran kann eine Atemdepression verursachen, die möglicherweise durch eine anästhetische Prämedikation oder durch andere Stoffe mit atemdepressiver Wirkung verstärkt wird. Die Atmung ist deshalb sorgfältig zu überwachen und ggf. zu unterstützen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia gravis kann sich die neuromuskuläre Blockade verstärken. Aus diesem Grund muss Isofluran Baxter bei diesen Patienten besonders vorsichtig eingesetzt werden. Bei Anwendung von Isofluran steigt der zerebrale Blutfluss mit zunehmender Narkosetiefe deutlich an. Es kann zu einem vorübergehenden Anstieg des Liquordrucks kommen. Dieser Anstieg ist jedoch durch Hyperventilation vollständig reversibel.

Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck ist bei Anwendung von Isofluran Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist möglicherweise eine Hyperventilation erforderlich.

Isofluran Baxter muss bei Patienten, die eine Bronchokonstriktion entwickeln könnten, besonders vorsichtig angewendet werden, da Bronchospasmen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Isofluran bei hypovolämischen, hypotonen oder geschwächten

Patienten wurde nicht näher untersucht. Daher wird für diese Patienten eine niedrigere Konzentration von Isofluran empfohlen.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit muss unabhängig von der Art der gewählten Anästhetika auf die Aufrechterhaltung einer normalen Hämodynamik geachtet werden, um eine Myokardischämie zu vermeiden.

Bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen wurde, sind vergleichbar starke Blutverluste wie bei Verwendung anderer Inhalationsanästhetika beobachtet worden.

Aufgrund der relaxierenden Wirkung von Isofluran auf die Uterusmuskulatur ist Isofluran bei Eingriffen zur Geburtshilfe so niedrig wie möglich zu dosieren (siehe Abschnitt 4.6).

Maligne Hyperthermie

Bei empfindlichen Personen kann die Narkose mit Isofluran einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf führen und ein klinisches Syndrom auslösen kann, das als maligne Hyperthermie bekannt ist. Dieses Syndrom äußert sich unter anderem in Form von unspezifischen Symptomen wie Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und Blutdruckschwankungen. Es ist zu beachten, dass viele dieser unspezifischen Beschwerden auch bei einer leichter Narkose, akuter Hypoxie, etc. auftreten können. Eine Zunahme des Gesamtstoffwechsels kann sich in einer erhöhten Körpertemperatur (die zu Beginn oder im späteren Verlauf rasch ansteigen kann, aber normalerweise nicht das erste Anzeichen eines gesteigerten Metabolismus ist), und einer stärkeren Beanspruchung des CO₂-Absorbersystems (heißer Absorberbehälter) zeigen. Der Sauerstoffpartialdruck und der pH-Wert können sinken, und es kann zu einer Hyperkaliämie und einem Basendefizit kommen. Zu den Behandlungsmaßnahmen zählen das Absetzen der auslösenden Mittel (z. B. Isofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium und weitere unterstützende Maßnahmen. Hierzu gehören Intensivmaßnahmen zur Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur, eine Atem- und Kreislaufunterstützung, soweit angezeigt, sowie eine Regulierung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalts (nähere Hinweise zur Behandlung finden Sie in der Fachinformation zu Dantrolen-Natrium i. v.). Als Spätkomplikation kann es zu Nierenversagen kommen. Eine kontrollierte Diurese sollte aufrechterhalten werden. Es wurden auch Fälle von maligner Hyperthermie mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Anwendung von halogenierten, CF₂-haltigen Inhalationsanästhetika (z. B. Desfluran, Enfluran und Isofluran) wurden Einzelfälle von erhöhtem Carboxyhämoglobin berichtet. Bei Verwendung von CO₂-Absorbern mit normalem Feuchtigkeitsgehalt kommt es allerdings zu keinem klinisch relevanten Anstieg der Kohlenmonoxidkonzentration. Die Anwendungshinweise in der Gebrauchsanweisung des CO₂-Absorber-Herstellers müssen genauestens befolgt werden.

In seltenen Fällen wurde bei Durchführung einer Allgemeinanästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen zusammen mit ausgetrockneten CO₂-Absorbern über Überhitzung, Rauch oder auch spontanes Feuer im Narkosemittelverdampfer berichtet. Dies galt insbesondere bei Verwendung von kaliumhydroxidhaltigem Atemkalk (z. B. von Baralyme). Besteht der Verdacht auf eine Austrocknung des CO₂-Absorbers, sollte er vor Verabreichung von Isofluran ausgetauscht werden. Bei vielen CO₂-Absorbern wird ein Austrocknen des Atemkalks nicht notwendigerweise durch ein Umschlagen des Farbindikators angezeigt. Ein nicht wesentlich veränderter Farbindikator ist daher kein zuverlässiges Zeichen für eine ausreichende Feuchtigkeit. Der CO₂-Absorber ist deshalb unabhängig vom Zustand des Farbindikators regelmäßig auszutauschen.

Perioperative Hyperkaliämie

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. 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.

In den ersten 2–4 Tagen nach einer Narkose mit Isofluran kann es zu einer leichten Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit kommen. Auch leichte Stimmungsschwankungen sind möglich und können bis zu 6 Tage nach der Narkose anhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn die Patienten wieder ihre Alltagsaktivitäten aufnehmen, insbesondere das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7).

Die Wirkung aller gewöhnlich angewandten Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran deutlich verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist.

Da Isofluran Baxter schleimhautreizend wirkt, ist es schwierig, das Präparat als Inhalationsanästhetikum mit einer Maske zu verabreichen. Während der Einleitung der Anästhesie können verstärkter Speichelfluss und tracheobronchiale Sekretion auftreten und, insbesondere bei Kindern, zu Laryngospasmen führen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder unter zwei Jahren

Bei Kleinkindern sollte Isofluran nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden, da für

Patienten dieser Altersgruppe nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isofluran Baxter und den folgenden Präparaten ist eine sorgfältige klinische Überwachung des Patienten erforderlich.

Kombinationen, von denen abgeraten wird:

- Nichtselektive MAO-Hemmer: Die Behandlung mit MAO-Hemmern ist 15 Tage vor dem operativen Eingriff abzusetzen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Isofluran besteht das Risiko einer hämodynamischen Instabilität bzw. eines perioperativen Kollapses.
- Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin) sowie Alpha- und Beta-Sympathomimetika (Adrenalin und Noradrenalin) dürfen während einer Narkose mit Isofluran wegen des Risikos schwerer ventrikulärer Arrhythmien nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Kombinationen, bei denen erhöhte Vorsicht geboten ist:

- Betarezeptorenblocker: Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen können durch Betarezeptorenblocker beeinträchtigt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Betarezeptorenblocker können sich die kardiovaskulären Wirkungen von Inhalationsanästhetika (z. B. Hypotonie und negativ inotrope Wirkungen) verstärken. Intraoperativ kann die Wirkung der Betarezeptorenblocker durch Anwendung von Beta-Sympathomimetika unterdrückt werden. Generell sollte die Behandlung mit Betarezeptorenblocker nicht abgebrochen und die Dosis möglichst nicht abrupt reduziert werden.
- Isoniazid: Es besteht die Gefahr einer Potenzierung der hepatotoxischen Wirkung mit einer vermehrten Bildung toxischer Metaboliten des Isoniazids. Die Behandlung mit Isoniazid sollte eine Woche vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt und frühestens 15 Tage nach der Operation wieder aufgenommen werden.
- Adrenalin bei subkutaner oder gingivaler Injektionen: Es besteht das Risiko schwerer ventrikulärer Arrhythmien als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, obgleich die Myokardsensibilität gegenüber Adrenalin unter Isofluran geringer ist als unter Halothan. Aus diesem Grund ist die verabreichte Dosis zu begrenzen, z. B. bei Erwachsenen auf 0,1 mg Adrenalin innerhalb von 10 Minuten oder 0,3 mg Adrenalin innerhalb einer Stunde.
- Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und ihre Derivate; Psychostimulanzien, Appetitzügler, Ephedrin und seine Derivate): Es besteht das Risiko eines intra- oder perioperativen Blutdruckanstiegs. Bei geplanten chirurgischen Eingriffen wird die Behandlung vorzugsweise einige Tage vor der Operation abgesetzt.
- Die Wirkung aller gewöhnlich angewandten Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran signifikant verstärkt, wobei die Aus-

wirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist. Es wird deshalb empfohlen, nur die Hälfte bzw. ein Drittel der üblichen Dosis dieser Arzneimittel zu verabreichen. Der myoneurale Effekt hält bei Anwendung von Isofluran Baxter länger an als bei anderen herkömmlichen Anästhetika. Neostigmin wirkt sich zwar auf die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien aus, hat aber keinen Einfluss auf die muskelentspannende Wirkung von Isofluran.

- Opiode, Benzodiazepine und andere Sedativa können zu einer Atemdepression führen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Präparate mit Isofluran ist deshalb Vorsicht geboten. Durch die gleichzeitige Gabe von N₂O reduziert sich bei Erwachsenen die MAC (siehe Abschnitt 4.2).
- Calciumantagonisten: Bei Patienten, die mit Calciumantagonisten – insbesondere mit Dihydropyridin-Derivaten – behandelt werden, kann Isofluran eine ausgeprägte Hypotonie auslösen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten und Inhalationsanästhetika ist aufgrund des Risikos eines additiv negativ inotropen Effekts Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Isofluran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Isofluran sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Aufgrund seiner relaxierenden Wirkung auf die Uterusmuskulatur, ist Isofluran bei Anwendung in der Geburtshilfe in der niedrigstmöglichen Konzentration zu verwenden.

Anwendung bei Kaiserschnittgeburten

Isofluran hat sich in Konzentrationen bis zu 0,75 Vol.-% als sicher für die Aufrechterhaltung der Narkose bei einer Kaiserschnittgeburt erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, ist bei Anwendung von Isofluran Baxter bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

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

Isofluran Baxter kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Nach einer Anästhesie mit Isofluran darf der Patient mindestens 24 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen. Veränderungen im Verhalten und der geistigen Leistungsfähigkeit können bis zu 6 Tage nach der Verabreichung anhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Patienten wieder ihre Alltagsaktivitäten aufnehmen, insbesondere das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isofluran beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen eine dosisabhängige Folge der pharmakophysiologischen Wirkungen von Isofluran und beinhalten Atemdepression, Hypotonie und Arrhythmien. Zu den potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und unerwünschte Leberreaktionen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). In der postoperativen Phase wurden Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen und Ileus beobachtet.

Herzstillstand wurde im Zusammenhang mit Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran, beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 4 sind alle im Rahmen von klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen aufgelistet. Die Häufigkeit kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden und ist daher „nicht bekannt“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein vorübergehender Anstieg der Leukozytenzahl wurde selbst bei Abwesenheit von chirurgischem Stress beobachtet.

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (u. a. Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, Atembeschwerden, Beschwerden im Brustbereich, Gesichtsschwellungen oder anaphylaktische Reaktionen) berichtet, insbesondere in Zusammenhang mit berufsbedingter Langzeitexposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden durch klinische Untersuchungen bestätigt (z. B. durch Methacholin-Provokationstests). Die Ätiologie der unter der Einwirkung von Inhalationsanästhetika beobachteten anaphylaktischen Reaktionen ist jedoch ungeklärt, da gleichzeitig eine Exposition gegenüber mehreren Begleitmedikationen bestand, von denen einige bekanntermaßen solche Reaktionen hervorrufen können.

Während und nach der Isofluran-Narkose tritt eine geringfügige Erhöhung der anorganischen Fluoridkonzentration im Serum auf, die durch den biologischen Abbau des Medikaments bedingt ist. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass die beobachteten geringen Serumfluoridkonzentrationen (im Mittel 4,4 µmol/l in einer Studie) eine Nierenschädigung hervorrufen, da sie weit unterhalb des bekannten Schwellenwerts für eine Nephrotoxizität liegen.

Kinder und Jugendliche

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).

Während der Narkoseinduktion bei Kindern können der Speichelfluss und die tracheobronchiale Sekretion erhöht sein und zu Laryngospasmen führen (siehe Abschnitt 4.4).

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. Frühzeitiges und energisches Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf noch nicht entdeckte neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten werden normalerweise geringere Isofluran-Konzentrationen benötigt, um die Narkose aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

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 ist die Verabreichung des Anästhetikums zu stoppen.

Es wurden Fälle von Hypotonien und Atemdepressionen beobachtet. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Atmung wird daher empfohlen. Gegebenenfalls sind unterstützende Maßnahmen erforderlich, um einer Hypotonie und Atemdepression, die durch eine übermäßig tiefe Narkose entstehen kann, entgegenzuwirken. Es ist sicherzustellen, dass die Atemwege frei sind, ggf. ist eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum
ATC-Code: N01AB06

Isofluran Baxter gehört zur Familie der halogenierten Methylethyl-Ether, die per Inhalation appliziert werden und einen dosisabhängigen Verlust des Bewusstseins und des Schmerzempfindens, eine Unterdrückung der willkürlichen Bewegung, eine Änderung der sympathischen Reflexe sowie eine

Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen des Arzneimittels

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Carboxyhämoglobinämie ²
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion ¹
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hyperkaliämie ²
	Nicht bekannt	Erhöhter Blutzuckerspiegel
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Unruhe
	Nicht bekannt	Delirium
	Nicht bekannt	Stimmungsschwankungen ⁵
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Konvulsion
	Nicht bekannt	Störung der geistigen Leistungsfähigkeit ⁴
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Arrhythmie
	Nicht bekannt	Bradykardie
	Nicht bekannt	Herzstillstand
	Nicht bekannt	Verlängerung der QT-Zeit im EKG
	Nicht bekannt	Tachykardie
	Nicht bekannt	Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie ²
	Nicht bekannt	Hämorrhagie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nicht bekannt	Bronchospasmus ²
	Nicht bekannt	Dyspnoe ¹
	Nicht bekannt	Keuchen ¹
	Nicht bekannt	Atemdepression ²
	Nicht bekannt	Laryngospasmus ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Ileus
	Nicht bekannt	Erbrechen
	Nicht bekannt	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Lebernekrose ²
	Nicht bekannt	Schädigung der Leberzellen ²
	Nicht bekannt	Erhöhter Bilirubin Spiegel im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Gesichtsschwellung ¹
	Nicht bekannt	Kontaktdermatitis ¹
	Nicht bekannt	Hautausschlag ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut
	Nicht bekannt	Verringerter Harnstoffspiegel im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Maligne Hyperthermie ²
	Nicht bekannt	Brustbeschwerden ¹
	Nicht bekannt	Schüttelfrost
Untersuchungen	Nicht bekannt	Erhöhte Leukozytenzahl ¹
	Nicht bekannt	Erhöhte Leberenzymwerte ²
	Nicht bekannt	Erhöhte Fluoridwerte ¹
	Nicht bekannt	Abnormales EKG
	Nicht bekannt	Verringerter Cholesterinspiegel im Blut
	Nicht bekannt	Alkalische Phosphatase im Blut verringert
	Nicht bekannt	Erhöhter Kreatinphosphokinasespiegel im Blut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Nicht bekannt	Myoglobinurie
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse

¹ Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8.

² Siehe Abschnitt 4.4.

³ Bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.4).

⁴ Isofluran kann eine leichte Beeinträchtigung der geistigen Fähigkeiten in den ersten 2–4 Tagen nach der Narkose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

⁵ Leichte Stimmungsschwankungen können bis zu 6 Tage anhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Dämpfung der Atmung und des Herzkreislaufs bewirken.

Die Anwendung von Isofluran Baxter stimuliert leicht die Speichelbildung und die Bronchialsekretion. Die Larynx- und Pharynx-Reflexe werden recht rasch verringert, was eine endotracheale Intubation erlaubt. Die Atmung wird dosisabhängig unterdrückt. Das Tidalvolumen sinkt, während die Atemfrequenz gleich bleibt oder geringfügig ansteigt. Der arterielle Blutdruck sinkt in der Induktionsphase geringfügig, kehrt jedoch nach chirurgischen Stimulationen oft auf annähernd normale Werte zurück. Eine Erhöhung der Narkosetiefe bewirkt ein entsprechendes Absinken des arteriellen Blutdrucks. Die Herzfrequenz bleibt stabil oder erhöht sich etwas, es kommt jedoch vor allem nicht zu einer Bradykardie. Im Zusammenhang mit Isofluran Baxter kommt es zu einer dosisabhängigen Muskelentspannung. Muss eine stärkere Muskelentspannung erreicht werden, sollten besser minimale Dosen eines Muskelrelaxans appliziert werden als die Isofluran-Narkose zu vertiefen.

Die pharmakologische Wirkung der eingeatmeten Isofluran-Konzentration ist dosisabhängig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Isofluran ist ein mit Chlorid und Fluorid halogenerter Methylethyl-Ether. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient für Isofluran beträgt 1,4. Die pharmakokinetischen Eigenschaften in Bezug auf Anfluten und Abfluten hängen mit der Löslichkeit im Blut und in den Geweben zusammen.

Isofluran wird im Vergleich zu anderen halogenierten Anästhetika nur minimal metabolisiert. Durchschnittlich 95% des applizierten Isoflurans finden sich in der ausgeatmeten Luft wieder, weniger als 0,2% werden vom Körper verstoffwechselt. Trifluoressigsäure stellt das wichtigste Stoffwechselprodukt dar. Die durchschnittliche Serumkonzentration von anorganischem Fluorid beträgt bei Patienten, die eine Isofluran-Anästhesie erhielten, 3 bis 4 µmol/l.

Der MAC-Wert verringert sich mit zunehmenden Patientenalter. Wie unter *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4)* beschrieben, empfiehlt es sich, die Dosis bei Patienten mit Hypovolämie, Hypotonie oder Asthenie zu reduzieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Veröffentlichte Tierstudien (einschließlich bei Primaten) zu Dosierungen, die zu einer leichten bis mäßigen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese einen Zellverlust in dem sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der mit langfristigen kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Bedeutung dieser nicht klinischen Befunde ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 6 Glasflaschen zu je 250 ml Flüssigkeit.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Isofluran Baxter darf nur von ausgebildeten Anästhesisten verabreicht werden, die einen speziell auf Isofluran Baxter kalibrierten Verdampfer einsetzen.

Isofluran Baxter kann wie andere Inhalationsanästhetika mit ausgetrocknetem Atemkalk reagieren und zur Entstehung von Kohlenmonoxid führen, das bei einigen Patienten eine erhöhte Konzentration von Carboxyhämoglobin bewirken kann. Bei normalem Feuchtigkeitsgehalt der verwendeten CO₂-Absorber entstehen jedoch keine klinisch signifikanten Konzentrationen von Kohlenmonoxid. Die Gebrauchsanleitungen der Hersteller von CO₂-Absorbieren sind unbedingt zu beachten. Besteht der Verdacht, dass der CO₂-Absorber ausgetrocknet sein könnte, muss der Absorber vor Verabreichung von Isofluran Baxter ausgetauscht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Anforderungen als Sondermüll zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail-Adresse: info_de@baxter.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

30240.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juli 1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. Juni 2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt