

Fachinformation

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isofluran-Piramal
Flüssigkeit

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml Flüssigkeit enthalten 100 ml Isofluran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit

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

Isofluran-Piramal soll nur mit speziell für Isofluran kalibrierten Verdampfern verabreicht werden, um eine genaue Kontrolle der erzielten Konzentration des Anästhetikums zu ermöglichen.

Es gilt die folgende Dosierungsanleitung:

Pädiatrische Population

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-kurzwirkenden 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, ein Sättigungsabfall, 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 supplementiert, 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 Hypotension 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 Isoflurankonzentration 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 (vgl. Punkt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Die Anwendung sollte mit besonderer Vorsicht geschehen. In der Regel ist keine Dosisänderung erforderlich (vgl. Punkt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Kinder und ältere Patienten:

Bei Kindern wird Isofluran-Piramal auf Grund erhöhter MAC-Werte in höherer Dosierung appliziert (s. auch MAC-Wert Tabelle). Bei älteren Patienten wird Isofluran Piramal auf Grund verringerter MAC-Werte in reduzierter Dosierung appliziert (s. auch MAC-Tabelle).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder ein anderes halogeniertes Inhalationsanästhetikum. Bei Vorgeschichte einer malignen Hyperthermie oder genetischer Disposition zu einer malignen Hyperthermie ist Isofluran Piramal kontraindiziert (vgl. Hinweise bei 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 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.

Die Anwendung von Isofluran sollte nur unter der Verantwortung eines Anästhesisten und unter Verfügbarkeit einer adäquaten apparativen Ausrüstung zur Anästhesie und Wiederbelebung erfolgen.

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. Die Anwendung von Isofluran-Piramal ist relativ kontraindiziert bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck.

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

Isofluran ist ein starker systemischer und koronarer Arteriendilatator. Die Auswirkung auf den systemischen Druck kann beim normalen, gesunden Patienten leicht kontrolliert werden und wurde speziell als Induktionsmittel für Hypotension verwendet. Das Phänomen des „Coronary Steal“ (eine nachteilige Rückverteilung des koronaren Blutstroms) bedeutet jedoch, dass Isofluran nur mit Vorsicht bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten verwendet werden sollte. Vornehmlich Patienten mit subendokardialer Ischämie sollten als besonders anfällig angesehen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isofluran-Piramal ist mit allen normalerweise in der Anästhesie verwendeten Pharmaka verträglich.

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:

Die Zuführung von Adrenalin kann unabhängig von der Applikationsweise während der Narkose mit Isofluran-Piramal 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. (0,25 mg Adrenalin entsprechen der von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfohlenen Maximaldosis für lokal angewendetes Adrenalin).

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

Es fehlen ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Isofluran Piramal in der Schwangerschaft. Isofluran-Piramal sollte nur nach eingehender Abwägung des potenziellen Nutzens gegen das potenzielle Risiko für den Fetus angewendet werden. Informationen über die Anwendung von Isofluran während der Schwangerschaft und während geburtshilflicher Narkosen sind in zunehmendem Maß verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Mit Ausnahme des Kaiserschnitts befindet sich die Einsatzmöglichkeit von Isofluran noch im Versuchsstadium. Eine ausreichende Narkose für einen Kaiserschnitt wird mit 0,5 – 0,75 Vol.% Isofluran in Sauerstoff/Lachgas gewährleistet. Wird Isofluran-Piramal in der Stillzeit angewendet, so ist das Stillen nach der Narkose zu unterbrechen. Nach Ausscheiden des Arzneimittels aus dem Kreislauf kann das Stillen wieder aufgenommen werden (s. auch Punkt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften und Punkt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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 eine Maschine 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

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).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Bei Einleitung oder im Verlauf der Narkose mit Isofluran-Piramal kann es wie bei anderen Inhalationsanästhetika dosisabhängig zu einer Blutdrucksenkung unter die Norm (Hypotension) kommen. Bei Anwendung von Isofluran-Piramal wurden Arrhythmien beobachtet. Isofluran-Piramal führt, wie andere Inhalationsanästhetika, dosisabhängig zur Atemdepression.

Sehr selten kann Isofluran-Piramal eine maligne Hyperthermie auslösen. Postoperativ traten sehr selten Frösteln, Übelkeit, Erbrechen, Ileus und passagere Leukozytose auf.

Gelegentlich wurde über postoperative Leberfunktionsstörungen, wie Gelbsucht, Hepatitis oder hepatische Nekrose (teilweise mit tödlichem Ausgang), berichtet.

Isofluran-Piramal reduziert konzentrationsabhängig den Uteruston. Eine gesteigerte uterine Blutungsneigung bei geburtshilflichen Eingriffen ist bei niedrigen bis mittleren Isofluran-Konzentrationen nicht zu beobachten, kann aber bei hohen Konzentrationen nicht ausgeschlossen werden.

Ein verstärkter Blutverlust wurde bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde, und nach Kürettage beobachtet.

Bei Kindern wurde eine erhöhte Irritabilität der oberen Atemwege (Speichelsekretion, Husten, Atemanhalten, Laryngospasmen) durch Isofluran, insbesondere bei fehlender Prämedikation, beobachtet.

Ein vorübergehender Anstieg der Glukosekonzentration im Serum ist nach Anwendung von Isofluran-Piramal beobachtet worden. Der kausale Zusammenhang zwischen der Anwendung des Anästhetikums, chirurgischen Maßnahmen und einem Anstieg der Glukosekonzentration ist ungeklärt.

Bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder großen raumfordernden Prozessen wurden bei mittleren Konzentrationen (0,7 bis 1,0 Vol.%) Hirndruckanstiege beobachtet.

Isofluran-Piramal kann das psychische Verhalten der Patienten für 2 – 3 Tage im Sinne einer Verlangsamung zahlreicher Reaktionen beeinträchtigen. Isofluran-Piramal kann ebenfalls geringe Änderungen der Gemütslage für eine Dauer von bis zu 6 Tagen bewirken.

Vorübergehende Anstiege von Serumkreatinin und Abnahme von Harnstoff-Stickstoff, Serumcholesterin und alkalischer Phosphataseaktivität wurden beobachtet.

Die Sofortmaßnahmen bei Auftreten einer malignen Hyperthermie bestehen in Absetzen von Isofluran-Piramal, Verwendung eines neuen Beatmungsgerätes, Hyperventilation mit O₂ 100 %, der Gabe von intravenösem Dantrolen® sowie einer symptomatischen Behandlung, die Maßnahmen zur Senkung der Körpertemperatur, zur Unterstützung der Atemfunktion und des Kreislaufs sowie die Wiederherstellung des ausgeglichenen Elektrolyt-Flüssigkeitshaushalts und des Säure-Basen-Status einschließen (nähere Angaben sollten der Dantrolen® Gebrauchsanweisung entnommen werden). Als Spätkomplikation kann es zu Nierenversagen kommen. Eine kontrollierte Diurese sollte aufrechterhalten werden.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

Es kommt zu Kreislauf- und Atemdepression.

Therapie der Intoxikation:

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N01AB06.

Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der halogenierten Kohlenwasserstoffe. In Abhängigkeit von der Dosierung löst Isofluran reversibel eine Ausschaltung des Bewusstseins, Beseitigung des Schmerzempfindens, Dämpfung vegetativer Reflexe und 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. Das Alter ist von Bedeutung und die MAC-Werte liegen bei Kindern bedeutend 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 Piramal zu einer schnellen und komplikationslosen Narkoseein- und -ausleitung. Isofluran Piramal hat einen leicht stechenden Geruch, der insbesondere bei Kindern zu Speichel- und Tracheobronchialsekretion und Husten führen kann. Die Narkosetiefe kann mit Isofluran Piramal gut kontrolliert werden.

Das Atemzugvolumen nimmt mit zunehmender Tiefe der Anästhesie ab. Die Atemfrequenz bleibt jedoch im Wesentlichen konstant. Die Atemdepression durch Isofluran Piramal wird durch chirurgische Stimulation teilweise aufgehoben, dennoch sollte die Atmung assistiert werden.

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

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

Unabhängig vom Pa CO₂ 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 Muskelrelaxanzen erreicht werden. Die Wirkung solcher Muskelrelaxanzen, vor allem nicht-depolarisierender, wird durch Isofluran-Piramal potenziert.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Durch den niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten kommt es 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-Piramal.

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-Piramal 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 ist placentagängig.

Übergang in die Muttermilch:

Der Übergang in die Muttermilch wurde bisher nicht untersucht. Daher sollte Isofluran-Piramal 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-Piramal wird überwiegend exhaliiert. 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 Expirationsluft 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-Piramal 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 sind im Durchschnitt geringer als 5 µmol/l und liegen damit weit unterhalb der nephrotoxischen Risikoschwelle. Die Halbwertszeiten der Harnausscheidung für Fluoride und organisches Fluor betragen 36 bzw. 41 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Teratogene Wirkung:

Die teratogene Wirkung 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 anästhetischen Konzentrationen ausgesetzt wurden. In keiner der beiden Tiergruppen konnten Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Schwangerschaft oder Entbindung beobachtet werden. Die Lebensfähigkeit der Nachkommen wurde in keiner Hinsicht beeinträchtigt und Teratogenität konnte nicht nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen den Resultaten der Tierversuche und möglichen Wirkungen beim Menschen ist nicht bekannt. Die Indikation für die Anwendung von Isofluran-Piramal sollte 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 raschen Hirnwachstums und der Synaptogenese zu Zellverlusten im sich entwickelnden Gehirn führt, die mit prolongierten kognitiven Defiziten einhergehen können. Die klinische Bedeutung dieser nichtklinischen Befunde ist nicht bekannt.

Kanzerogenität:

Bei Kanzerogenitätsstudien konnte keine erhöhte Inzidenz hepatischer Tumore beobachtet werden.

Mutagenität:

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

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

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im unversehrten Behältnis

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Isofluran-Piramal soll nach Ablauf des Verfalldatums (auf der Faltschachtel und dem Etikett aufgedruckt) nicht mehr angewendet werden. Die Haltbarkeit nach erstem Öffnen des Behälters weicht nicht von der auf der Flasche angegebenen Haltbarkeit ab, solange die Flasche wieder fest verschlossen wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Die Flasche fest verschlossen lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Flasche mit 250 ml Flüssigkeit (N1)

6 Flasche mit 250 ml Flüssigkeit (Klinikpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine Angaben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (Ground Floor)

2252 TR Voorschoten

Niederlande

Repräsentant des Pharmazeutischen Unternehmens in Deutschland:

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

April 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig