

Datum: 28.3.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130124-26416-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Isofluran - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NO/H/PSUR/0015/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Isofluran** – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

Isofluran ist kontraindiziert

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Isofluran, anderen halogenierten Kohlenwasserstoff-Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Bekanntsein oder bei Verdacht auf Prädisposition zu maligner Hyperthermie (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isofluran darf nur mit speziell für Isofluran kalibrierten Durchflussverdampfern verabreicht werden, so dass die abgegebene Konzentration des Anästhetikums genau kontrolliert werden kann. Hypotonie und Atemdepression steigen mit zunehmender Narkosetiefe. Die Atmung soll genauestens kontrolliert und, wenn notwendig, assistiert werden. Da geringfügige Schwankungen der Isoflurankonzentration im inhalierten Gasgemisch zu starken Schwankungen der Narkosetiefe führen können, darf Isofluran nur mit Durchflussverdampfern mit vorhersagbarem Ergebnis, angemessener Genauigkeit oder einer Technik bei der die ein- bzw. ausgeatmete Konzentration überwacht werden kann, verabreicht werden. Der Grad des Blutdruckabfalls und der Atemdepression kann einen gewissen Hinweis auf die Narkosetiefe geben.

Wie bei allen halogenierten Inhalationsanästhetika ist bei einer Wiederholung der Narkose innerhalb kurzer Zeit besondere Vorsicht geboten. Alle gebräuchlichen Muskelrelaxantien werden durch Isofluran potenziert. Dieser Effekt ist bei den Muskelrelaxantien vom nicht-depolarisierenden Typ stärker ausgeprägt. Obwohl die arrhythmogene Wirkung von Isofluran äußerst gering ist, können in Kombination mit Adrenalin ventrikuläre Extrasystolen auftreten.

Bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch unter Isofluran vorgenommen wurde, wurden ähnlich starke Blutverluste wie unter Verwendung anderer Inhalationsanästhetika beobachtet.

Bei geburtshilflichen Operationen sollte die geringst mögliche Konzentration von Isofluran eingesetzt werden, da Isofluran zu einer Entspannung des Uterusmuskels führt. Beim Sectio caesarea hat sich die Anwendung von Isofluran für die Aufrechterhaltung der Anästhesie als sicher und wirksam bei Konzentrationen bis zu 0,75 Vol.-% erwiesen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6).

Der zerebrale Blutfluss bleibt während flacher Isofluran-Anästhesie unverändert, steigt jedoch bei tieferer Narkose. Die Drucksteigerung der Zerebrospinalflüssigkeit kann durch Hyperventilation des Patienten vor oder während der Anästhesie verhindert oder vollständig rückgängig gemacht werden. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck muss Isofluran mit Vorsicht angewendet werden. In solchen Fällen ist Hyperventilation möglicherweise notwendig.

Nach der Anwendung von Isofluranen können Leberschädigungen, von vorübergehender Erhöhung der Enzymwerte bis hin zu sehr seltenen Fällen von Lebernekrosen mit fatalem Ausgang auftreten.

Es wurde berichtet, dass vorhergehender Kontakt mit halogenierten Anästhetika die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Leberschäden erhöht, besonders wenn der zeitliche Abstand kürzer als 3 Monate ist. Bei Zirrhosen, viraler Hepatitis oder anderen vorbestehenden Lebererkrankungen können andere, nicht halogenierte Anästhetika ausgewählt werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von halogenierten Inhalationsanästhetika, die eine -CF₂H-Teilstruktur besitzen (wie zum Beispiel Desfluran, Enfluran oder Isofluran), wurden Einzelfälle von erhöhtem Carboxyhämoglobin berichtet. Bei Gebrauch von normal hydratisierten CO₂-Absorbern werden keine klinisch signifikanten Kohlenmonoxid-Konzentrationen gebildet. Es sollen daher die Anwendungshinweise des CO₂-Absorber-Herstellers genauestens befolgt werden.

In seltenen Fällen wurde bei Durchführung einer Allgemeinanästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen zusammen mit ausgetrockneten CO₂-Absorbern, insbesondere bei denen, die Kaliumhydroxid enthalten (z.B. Baralyme®) über extreme Hitze, Rauch und/oder spontanes Feuer im Narkosegerät berichtet. Wenn der Verdacht besteht, dass der CO₂-Absorber ausgetrocknet sein könnte, sollte er vor Anwendung von Isofluran ausgewechselt werden. Austrocknung eines CO₂-Absorbers führt beim Farbindikator der meisten CO₂-Absorber nicht unbedingt zu einer Farbänderung. Aus diesem Grund darf das Ausbleiben einer signifikanten Farbänderung nicht als Hinweis für ausreichende Feuchtigkeit angesehen werden. CO₂-Absorber sollten unabhängig vom Farbindikator regelmäßig ausgewechselt werden.

Allgemein

Isofluran darf wie alle potenten Allgemeinanästhetika nur angewendet werden, wenn eine angemessene Anästhesie-Ausstattung vorhanden ist und es darf nur von einer Person, die mit der Pharmakologie des Arzneimittels vertraut ist, durch Training qualifiziert ist und Erfahrung im Umgang mit anästhesierten Patienten hat, verabreicht werden.

Isofluran kann die intellektuelle Leistungsfähigkeit des Patienten für 2 bis 4 Tage nach der Narkose geringfügig herabsetzen. Geringe Stimmungsschwankungen können bis zu 6 Tage nach der Narkose anhalten. Diese Symptome müssen berücksichtigt werden, wenn die Patienten zu Ihren normalen Tagesabläufen zurückkehren, besonders wenn es sich um das Lenken von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von schweren Maschinen handelt (siehe Abschnitt 4.7).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist es unabhängig vom verwendeten Anästhetikum wichtig, eine normale Hämodynamik aufrechtzuerhalten, um Myokardischämie vorzubeugen.

Die Verwendung von Isofluran in hypervolämischen, hypotensiven oder geschwächten Patienten wurde nicht ausreichend untersucht. Daher wird für diese Patienten eine geringere Konzentration empfohlen.



Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen kann eine Potenzierung der neuromuskulären Ermattung wie z.B. Myasthenia gravis, beobachtet werden. Bei diesen Patienten sollte Isofluran mit Bedacht angewandt werden.

Isofluran sollte bei Patienten, die zu Bronchokonstriktionen neigen mit Vorsicht angewandt werden, da Bronchospasmen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Isofluran kann zu Atemdepression führen, was durch narkotische Vormedikation oder andere Arzneimittel, die die Atemdepressionen fördern, noch erhöht wird. Die Atmung sollte überwacht und ggf. unterstützt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 2 Jahren darf Isofluran nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden, da wenig klinische Daten zur Anwendung bei dieser Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Einleitung der Anästhesie kann erhöhter Speichelfluss und verstärkte tracheobronchiale Sekretion auftreten und besonders bei Kindern zu Larynospasmus führen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum - Kaliumspiegels assoziiert, der postoperativ zu Herzrhythmusstörungen und Tod bei Kindern geführt hat. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Duchenne-Muskeldystrophie, sind besonders gefährdet. In fast allen derartigen Fällen wurde Succinylcholin als Begleitmedikation eingesetzt. Bei diesen Patienten wurden auch signifikant erhöhte Serum-Kreatininspiegel und in manchen Fällen auch Änderungen des Urins entsprechend einer Myoglobinurie festgestellt. Trotz der Ähnlichkeit mit maligner Hyperthermie wies keiner der Patienten Anzeichen oder Symptome von Muskelstarre oder hypermetabolische Zustände auf. Frühe und aggressive medizinische Intervention zur Behandlung der Hyperkaliämie und der resistenten Arrhythmie sowie anschließende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Maligne Hyperthermie

Bei genetisch dispositionierten Patienten können Isofluran-Anästhetika einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu erhöhtem Sauerstoffbedarf und einem klinischen Syndrom, bekannt als maligne Hyperthermie, führt. Das Syndrom beinhaltet unspezifische Symptome wie Muskelstarre, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und schwankenden Blutdruck. (Es sollte auch erwähnt werden, dass viele dieser unspezifischen Symptome auch bei schwacher Narkose, akuter Hypoxie, etc. auftreten können.)

Ein erhöhter Metabolismus kann sich in erhöhter Körpertemperatur (früher oder später rapider Anstieg, aber normalerweise nicht das erste Zeichen des gesteigerten Metabolismus) und einer gesteigerten Nutzung des CO₂-Systems (warmer Behälter) widerspiegeln. PaO₂ und pH können abfallen und es kann zu Hyperkaliämie und Grunddefiziten kommen. Die Behandlung beinhaltet das Absetzen des auslösenden Mittels (z.B. Isofluran), intravenöse Verabreichung von Dantrolen-Natrium und weitere unterstützende Maßnahmen. Diese beinhalten energische Maßnahmen zum Absenken der Körpertemperatur, Unterstützung der Atmung und des Kreislaufs und Wiederherstellung des Elektrolythaushaltes. (Konsultieren Sie die Fachinformation für die i.v. Verabreichung von Dantrolen-Natrium für zusätzliche Informationen über Patientenmanagement.) Im weiteren Verlauf kann ein Nierenversagen entstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von dieser Kombination wird abgeraten:

Beta-Sympathomimetika wie Isoprenalin sowie alpha- und beta- Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin dürfen während einer Narkose mit Isofluran wegen des Risikos schwerer ventrikulärer Arrhythmien nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.



Adrenalin bei subkutaner oder gingivaler Injektion: Es besteht das Risiko von gravierenden ventrikulären Arrhythmien als Konsequenz einer gesteigerten Herzaktivität, obwohl die myokardiale Sensitivität gegenüber Adrenalin bei der Verwendung von Isofluran geringer ist als bei anderen halogenierten Anästhetika.

Nicht-selektive MAO-Inhibitoren: Es besteht das Risiko eines perioperativen Kreislaufkollapses. Die Behandlung mit nicht-selektiven MAO-Inhibitoren muss daher 15 Tage vor einer Operation unterbrochen werden.

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden dürfen:

Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und ihre Derivate, Psychostimulantien, Appetitzügler, Ephedrin und seine Derivate): Es besteht das Risiko einer perioperativen Hypertonie, deshalb sollte die Behandlung bei geplanten Operationen mehrere Tage zuvor abgesetzt werden.

Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen könnten durch Betablocker beeinträchtigt werden.

Die Verwendung von Isofluran und Isoniazid erhöht das Risikopotential von hepatotoxischen Effekten. Die Behandlung mit Isoniazid sollte daher eine Woche vor dem operativen Eingriff abgesetzt und nicht früher als 15 Tage nach der Operation wieder aufgenommen werden.

Isoflurane können bei Patienten, die mit Kalziumantagonisten, insbesondere aus der Klasse der Dihydropyridine, behandelt werden, zu einer ausgeprägten Hypotonie führen.

Wegen des Risikos von additiven negativen inotropen Effekten ist bei gleichzeitiger Verwendung von Kalziumantagonisten mit Isofluran Vorsicht geboten.

Da Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa in Zusammenhang mit Atemdepressionen stehen, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Isofluran Vorsicht geboten.

Der Effekt von Muskelrelaxantien wird durch die Verwendung von Isofluran merklich gesteigert. Neostigmin hat eine Wirkung auf nicht-depolarisierende Relaxantien, aber nicht auf die relaxierende Wirkung von Isofluran selbst.

Durch Zugabe von Lachgas in das Atemgasgemisch wird die minimale alveoläre Konzentration (MAC) bei Erwachsenen reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Isofluran während der Schwangerschaft und Stillperiode liegen keine bzw. nur eine begrenzte Menge an klinischen Daten vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Isofluran darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Bei geburtshilflichen Operationen sollte die geringstmögliche Konzentration von Isofluran eingesetzt werden, da Isofluran zu einer Entspannung des Uterusmuskels führt..

Verwendung bei Kaiserschnitt

In Konzentrationen bis 0,75 Vol.-% hat sich Isofluran für die Aufrechterhaltung der Anästhesie für die Sectio caesarea als sicher erwiesen. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Mütter sollen darauf hingewiesen werden, ihre Kinder bis zu 24 Stunden nach Beendigung der Anästhesie nicht zu stillen.

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

Das Präparat hat Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Der Patient darf nach einer Anästhesie mit Isofluran mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Veränderungen im Verhalten und in der intellektuellen Leistungsfähigkeit können bis zu 6 Tage nach der Verabreichung anhalten. Dies muss in Betracht gezogen werden, wenn Patienten zu Ihren Tagesabläufen zurückkehren, die das Lenken von Kraftfahrzeugen und die Bedienung von schweren Maschinen beinhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isofluran aufgetreten sind, sind im Allgemeinen dosisabhängige Erweiterungen der pharmakologischen Effekte und beinhalten Atemdepression, Hypotonie und Arrhythmien. Mögliche schwere unerwünschte Effekte beinhalten maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und Erkrankungen der Leber (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Während der postoperativen Periode wurden Schüttelfrost, Nausea, Erbrechen und Ileus beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen dargestellt von denen in klinischen Studien und in der Post-Marketing Phase berichtet wurden.

Untenstehend aufgeführte Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt klassifiziert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage vorhandener Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Carboxyhämo-globinämie ²
Störungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen ¹
		Hypersensitivität ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hyperkaliämie ²
		Erhöhte Blutglukose
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Agitation
		Delirium
		Stimmungs-schwankungen ⁵

Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Konvulsion
		Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit ⁴
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotension ²
		Hämorrhagie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Bronchospasmus ²
		Dyspnoe ¹
		Giemen ¹
		Atemdepression ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Laryngospasmus ²
		Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Erbrechen
		Nausea
		Lebernekrose ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	hepatozelluläre Verletzung ²
		Erhöhte Bilirubinwerte
		Gesichtsschwellung ¹
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nicht bekannt	Hautausschlag ¹
		Kontaktdermatitis ¹
		Erhöhtes Blut-Kreatinin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Erniedrigter Blut-Harnstoff
		Maligne Hyperthermie ²
		Brustbeschwerden ¹
Untersuchungen	Nicht bekannt	Schüttelfrost
		Erhöhte Leukozytenzahl ¹
		Erhöhte Leberenzymwerte ²
		Anstieg von anorganischem Fluorid ¹
		Abnormales EEG
Erniedrigtes Blut-Cholesterin		
		Erniedrigte alkalische Phosphatasewerte

1. siehe Abschnitt 4.8 c
2. siehe Abschnitt 4.4
3. Bei Patienten mit Abtreibung (siehe Abschnitt 4.4)
4. Verursacht möglicherweise 2-4 Tage nach der Anästhesie eine leichte Abnahme der intellektuellen Fähigkeiten (siehe Abschnitt 4.4)
5. Geringe Stimmungsschwankungen können bis zu 6 Tage anhalten (siehe 4.4)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Gabe von Isofluran wurde auch ohne chirurgischen Eingriff eine vorübergehende Erhöhung der Leukozytenzahl im Blut beobachtet.

Seltene Fälle von Hypersensitivität (Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, Giemen, Brustbeschwerden, Gesichtsschwellung, anaphylaktische Reaktion) wurden berichtet, besonders im Zusammenhang mit berufsbedingter Langzeitexposition von Anästhetika einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden durch klinische Tests bestätigt (z.B. Methacholin challenge). Die Ätiologie von anaphylaktischen Reaktionen während der Inhalationsnarkose ist unklar, da gleichzeitig mehrere Arzneimittel verabreicht werden, die die beschriebenen Nebenwirkungen verursachen können.

Während und nach Narkose mit Isofluran sind durch Biotransformation die Serumspiegel von anorganischem Fluorid minimal erhöht. Etwas höhere Spiegel wurden nach Sedierung beobachtet. Da jedoch auch diese Serumfluoridkonzentrationen (durchschnittlich 4,4 µmol/l in einer Studie) unter jener Konzentration liegen, die Nierenschädigung verursachen kann, ist eine nierenschädigende Wirkung fast auszuschließen.

Kinder und Jugendliche

Die Verwendung von inhalativen Anästhetika steht in Verbindung zu seltenen Fällen von erhöhten Kaliumspiegeln im Serum, welche bei Kindern und Jugendlichen zu Arrhythmien und Todesfällen während der postoperativen Periode geführt haben (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Einleitung der Anästhesie kann erhöhter Speichelfluss und verstärkte tracheobronchiale Sekretion zu Laryngospasmus führen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere spezielle Patientengruppen

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

Die Verwendung von inhalativen Anästhetika steht in Verbindung mit seltenen Fällen von erhöhten Kaliumspiegeln im Serum, welche bei Kindern und Jugendlichen zu Arrhythmien und Todesfällen während der postoperativen Periode geführt haben. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankungen, besonders mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen besonders anfällig zu sein (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (>65 Jahre)

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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung soll die Zufuhr von Isofluran unterbrochen werden und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff durchgeführt werden.

Fälle von Hypotonie und Atemdepression wurden beobachtet. Es wird eine genaue Überwachung von Blutdruck und Atmung empfohlen. Um Hypotonien und Atemdepressionen, resultierend aus übermäßig tiefen Narkosen, entgegenzuwirken, könnten unterstützende Maßnahmen notwendig sein.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.