

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aerrane, 100%, płyn do anestezji wziewnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Izofluran, 100%

Nie zawiera substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do anestezji wziewnej, przezroczysty, bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Izofluran jest lotnym halogenowym środkiem wziewnym stosowanym do znieczulenia ogólnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

W celu precyzyjnego kontrolowania stężenia podawanego izofluranu należy używać parowniki kalibrowane specjalnie do stosowania izofluranu.

Premedykacja

Produkty lecznicze do premedykacji należy wybierać w zależności od indywidualnego stanu pacjenta biorąc pod uwagę hamujące czynność oddechową działanie izofluranu. Stosowanie leków antycholinergicznym jest kwestią wyboru, ale może być wskazane do indukcji znieczulenia wziewnego u dzieci i młodzieży.

Wprowadzenie do znieczulenia (indukcja)

W przypadku stosowania izofluranu do indukcji znieczulenia, zaleca się stężenie początkowe 0,5%. Stężenia wynoszące 1,5 do 3,0% zwykle pozwalają na osiągnięcie odpowiedniej (do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego) głębokości znieczulenia w ciągu 7 - 10 minut.

Aby uniknąć odruchu kaszlowego i (lub) skurczu krtani, które mogą wystąpić podczas wprowadzania do znieczulenia przy użyciu samego izofluranu, izofluranu w skojarzeniu z tlenem lub mieszaną tlenu i podtlenku azotu, zaleca się stosowanie krótko działających barbituranów lub innych środków o zbliżonym działaniu (np. propofol, etomidat lub midazolam).

Indukcja znieczulenia u dzieci

Izofluran nie jest zalecany do stosowania jako wziewny środek do indukcji znieczulenia u niemowląt i dzieci z powodu występowania kaszlu, zatrzymania oddechu, desaturacji, nasilonej sekrecji i skurczu krtani (patrz punkt 4.4).

Podtrzymanie znieczulenia

W czasie zabiegu chirurgicznego znieczulenie można utrzymać stosując stężenia 1,0% do 2,5% i jednocześnie podając N₂O i O₂.

Przy podawaniu z czystym tlenem, może być konieczne zwiększenie stężenia izofluranu o 0,5% do 1,0%.

Izofluran zmniejsza wymaganą dawkę środków zwiotczających mięśnie. Jeśli konieczne jest dodatkowe zwiotczenie mięśni można zastosować dodatkowo środek zwiotczający mięśnie.

W czasie podtrzymywania znieczulenia ciśnienie tętnicze wykazuje tendencję do zmian odwrotnie proporcjonalnych do stężenia izofluranu w pęcherzykach płucnych (MAC) przy braku innych czynników wywołujących powikłania. Nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może być spowodowane zbyt głębokim znieczuleniem i w takim przypadku należy zmniejszyć stężenie wdychanego izofluranu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się mniejsze stężenia izofluranu do podtrzymania znieczulenia umożliwiającego przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (patrz wartości MAC podane w tabeli poniżej).

Minimalne stężenie izofluranu w pęcherzykach płucnych u ludzi (MAC)

Dorośli		
Wiek	100% tlenu	70% N₂O
26 ± 4 lata	1,28%	0,56%
44 ± 7 lat	1,15%	0,50%
64 ± 5 lat	1,05%	0,37%
Dzieci i młodzież		
Wiek	100% tlenu	
Wcześnieaki <32 tygodnia wieku ciążowego	1,28%	
Wcześnieaki 32-37 tygodnia wieku ciążowego	1,41%	
0 - 1 miesiąc (noworodki)	1,60%	
1 - 6 mies.	1,87%	
6 - 12 mies.	1,80%	
1 - 5 lat	1,60%	

Wartość MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) izofluranu (patrz tabela) ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem pacjenta, obniżając się od średniego stężenia w tlenie wynoszącego 1,28% między 20 i 30 rokiem życia do 1,15% między 40 i 50 rokiem życia i 1,05% między 60 i 70 rokiem życia.

Dla noworodków wartość MAC izofluranu w tlenie wynosi 1,6%, dla niemowląt między 1 i 6 miesiącem życia 1,87%, a między 6 i 12 miesiącem – 1,80%.

Jeśli nośnikiem jest mieszanina gazów: 50% O₂ i 50% N₂O, wartość minimalnego stężenia izofluranu w pęcherzykach płucnych wynosi około 0,65%.

Wybudzanie

Aby umożliwić szybkie wybudzenie, przy końcu operacji stężenie izofluranu należy zmniejszyć do 0,5%, a podczas zaszywania rany - do 0%.

Po zakończeniu podawania wszystkich gazów anestetycznych drogi oddechowe pacjenta należy przewentylować 100% tlenem aż do całkowitego wybudzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne halogenowe środki znieczulające
- hipertermia złośliwa w wywiadzie lub znana, bądź podejrzewana, skłonność genetyczna do hipertermii złośliwej
- zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką lub gorączką niewyjaśnionego pochodzenia, leukocytoza lub eozynofilia występujące po uprzednim podaniu anestetyków halogenowych
- nieleczona niewydolność krążenia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jak każdy silny środek do znieczulenia ogólnego, izofluran powinien być podawany wyłącznie w miejscu odpowiednio wyposażonym do przeprowadzenia znieczulenia, przez personel znający właściwości farmakologiczne produktu leczniczego oraz posiadający odpowiednie przeszkolenie i doświadczenie w postępowaniu ze znieczulonym pacjentem. Dla dokładnej kontroli stężenia dostarczanego anestetyku należy używać parowników specjalnie kalibrowanych dla izofluranu.

Hipotensja i depresja oddechowa nasilają się wraz z pogłębianiem się znieczulenia. Poziomy znieczulenia przy użyciu izofluranu mogą zmieniać się szybko i łatwo, dlatego należy używać jedynie parowników z możliwym do przewidzenia przepływem i dostateczną dokładnością lub stosować techniki umożliwiające monitorowanie stężenia produktu w powietrzu wdychanym i wydychanym. Stopień obniżenia ciśnienia tętniczego i depresji oddechowej może być wskaźnikiem głębokości znieczulenia.

Zgłaszano przypadki wystąpienia wydłużonego odstępu QT, związanego z zaburzeniami rytmu typu torsade de pointes (w wyjątkowych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym). Należy zachować ostrożność podając izofluran pacjentom z ryzykiem wystąpienia wydłużonego odstępu QT.

Należy zachować ostrożność podczas podawania znieczulenia ogólnego, w tym izofluranu, pacjentom z zaburzeniami mitochondrialnymi.

Informowano, że izofluran może powodować uszkodzenie wątroby, od umiarkowanego, przejściowego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do bardzo rzadkich śmiertelnych przypadków martwicy wątroby.

Odnotowano, że uprzednia ekspozycja na halogenowane wodorowęglanowe anestetyki, zwłaszcza w odstępie krótszym niż 3 miesiące, może zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby.

W przypadku marskości, wirusowego zapalenia wątroby lub innej występującej wcześniej choroby wątroby, należy zastosować inny anestetyk niż anestetyk halogenowy.

Izofluran może powodować depresję oddechową, która może ulec nasileniu w wyniku premedykacji narkotycznymi produktami przeciwbólowymi lub innymi produktami powodującymi depresję oddechową. Należy monitorować czynności oddechowe i wspomagać w razie potrzeby (patrz punkt 4.8).

Izofluran w organizmie człowieka ulega stosunkowo niewielkiemu metabolizmowi. W okresie pooperacyjnym tylko 0,17% przyjętego izofluranu jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Największe wartości nieorganicznego fluoru w surowicy wynoszą zwykle średnio mniej niż 5 mikromol/l i występują około czterech godzin po znieczuleniu, powracając do normy w ciągu 24 godzin. Nie odnotowano objawów uszkodzenia nerek po podaniu izofluranu.

Brak wystarczających danych do stosowania produktu do powtórnych znieczuleń. Tak jak w przypadku wszystkich halogenowych anestetyków, należy zachować ostrożność w przypadku powtórnego znieczulenia w krótkim odstępie czasu.

U pacjentów z chorobami mięśniowo-nerwowymi, takimi jak miastenia gravis, może wystąpić zwiększenie uczucia męczliwości mięśni. U tych pacjentów izofluran należy stosować ostrożnie.

Izofluran znacząco zwiększa mózgowy przepływ krwi przy większych stężeniach znieczulenia. Może wystąpić przejściowe zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, całkowicie odwracalne poprzez hiperwentylację.

Izofluran należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym. W takich przypadkach potrzebna może być hiperwentylacja.

Produkt Aerrane należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których dochodzi do zwężenia oskrzeli, ponieważ może wystąpić u nich skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.8).

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania izofluranu u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem tętniczym i w złym stanie ogólnym. Zaleca się stosowanie u tych pacjentów mniejszych stężeń izofluranu.

Niezależnie od podanego anestetyku, utrzymanie normalnej hemodynamiki jest istotne, w celu uniknięcia zawału mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych.

Ponieważ, produkt Aerrane działa drażniąco na błony śluzowe, trudno jest go używać we wziewnym znieczuleniu przez maskę. Podczas indukcji znieczulenia może zwiększyć się wydzielanie śliny i wydzieliny tchawiczno-oskrzelikowej, co może spowodować skurcz krtani, szczególnie u dzieci (patrz punkt 4.8).

Odnotowano zwiększoną utratę krwi u pacjentek poddanych zabiegowi przerwania ciąży, w porównaniu z utratą krwi następującą po znieczuleniu przy użyciu innych środków wziewnych.

Izofluran rozluźnia mięśnie macicy, dlatego przy operacjach położniczych należy stosować najmniejsze możliwe stężenia produktu (patrz punkt 4.6).

Hipertermia złośliwa

U osób z predyspozycjami genetycznymi, znieczulenie izofluranem może wywołać zwiększony metabolizm mięśni szkieletowych prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen i zespołu objawów klinicznych zwanego hipertermią złośliwą. Zespołowi temu mogą początkowo towarzyszyć niespecyficzne objawy, takie jak sztywność mięśni, zwiększona częstość rytmu serca, zwiększona częstość oddechu, sinica, zaburzenia rytmu serca oraz wahania ciśnienia tętniczego krwi. (Należy pamiętać, że wiele z tych niespecyficznych objawów może się pojawić podczas lekkiego znieczulenia, ostrej hipoksji, itp.). Zwiększona ogólna przemiana materii może się również objawiać podwyższoną temperaturą ciała (która może szybko wzrastać w początkowym lub późniejszym okresie, ale zwykle nie jest pierwszą oznaką zwiększonej przemiany materii) oraz zwiększonym zużyciem systemu pochłaniania CO₂ (gorący pojemnik). Może dojść do zmniejszenia wartości pO₂ i pH oraz wystąpienia hiperkaliemii i niedoboru zasad. Odnotowano przypadki hipertermii złośliwej ze skutkiem śmiertelnym związane z izofluranem. Leczenie polega na odstawieniu środków wywołujących ten zespół (np. izofluranu), dożylnym podaniu soli sodowej dantrolenu i zastosowaniu leczenia wspomagającego. Taka terapia zawiera energiczne postępowanie w celu przywrócenia prawidłowej temperatury ciała, wspomaganie oddychania i krążenia oraz wyrównanie zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania soli sodowej dantrolenu podawanej dożylnie, w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat postępowania z pacjentem. Niewydolność nerek może wystąpić później.

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania halogenowych środków wziewnych zawierających grupę -CF₂H (tj. desfluran, enfluran i izofluran) odnotowano zwiększenie stężenia karboksyhemoglobiny. Stosowanie prawidłowo nawodnionych pochłaniaczy zapobiega wytworzeniu klinicznie istotnych stężeń tlenu węgla. Pochłaniacze CO₂ należy stosować zgodnie z zaleceniami producentów.

Odnutowano rzadkie przypadki bardzo silnego przegrzania, dymu i (lub) samozapłonu w zestawie do znieczulenia podczas podawania produktów leczniczych do znieczulenia ogólnego z tej grupy przez przesuszony pochłaniacz CO₂, szczególnie przez zawierający wodorotlenek potasu (np. Baralyme). Jeśli lekarz podejrzewa, że pochłaniacz CO₂ może być przesuszony powinien go wymienić przed rozpoczęciem podawania izofluranu. Kolorowy wskaźnik większości pochłaniaczy CO₂ nie zawsze zmienia kolor wskutek wysuszenia. Dlatego też brak wyraźnej zmiany wskaźnika barwnego nie musi oznaczać, że pochłaniacz jest odpowiednio nawodniony. Pochłaniacze CO₂ należy wymieniać rutynowo, bez względu na barwę wskaźnika.

Okolooperacyjna hiperkaliemia:

Stosowanie wziewnych środków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, skutkującego zaburzeniami rytmu serca oraz zgonami dzieci i młodzieży w okresie pooperacyjnym. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajonym oraz jawnym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Jednoczesne zastosowanie sukcynylocholino związane było z większością, choć nie ze wszystkimi z tych przypadków. U pacjentów tych występowało również znaczne zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi oraz w niektórych przypadkach zmiany w moczu wskazujące na mioglobinurię. Pomimo podobieństwa objawów do obserwowanych w hipertermii złośliwej, u żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy lub dolegliwości sztywności mięśni lub stanu hipermetabolicznego. Zaleca się wczesną i zdecydowaną interwencję w celu wyrównania hiperkaliemii i leczenia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie ocenę w kierunku utajonej choroby nerwowo-mięśniowej.

Izofluran może powodować nieznaczne obniżenie sprawności intelektualnej przez 2 - 4 dni po znieczuleniu. Niewielkie zmiany nastroju i ich objawy mogą utrzymać się nawet przez 6 dni po podaniu produktu. Należy wziąć to pod uwagę, gdy pacjenci powracają do codziennej aktywności, w tym do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Izofluran znacznie nasila działanie wszystkich powszechnie stosowanych środków zwiotczających mięśnie, a wpływ ten jest najsilniej wyrażony z niedepolaryzującymi środkami zwiotczającymi.

Podczas indukcji znieczulenia może się zwiększyć wydzielanie śliny i wydzieliny tchawiczoskrzelikowej, co może spowodować skurcz krtani, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.8).

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Należy zachować ostrożność, stosując izofluran u małych dzieci ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy dokładnie monitorować stan kliniczny i biologiczny pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania izofluranu z poniższymi produktami.

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z izofluranem

- Nieselektywne inhibitory MAO: ryzyko przełomu i brak stabilności hemodynamicznej w czasie operacji lub procedur medycznych. Leczenie należy przerwać 15 dni przed zabiegiem.

Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania z izofluranem

- β -sympatykomimetyki (izoprenalina) oraz alfa- i β -sympatykomimetyki (epinefryna; norepinefryna): należy stosować ostrożnie w trakcie znieczulenia izofluranem z powodu ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca.

Leki, które należy ostrożnie stosować w przypadku jednoczesnego podawania izofluranu

- β -adrenolityki: równoczesne stosowanie beta-adrenolityków może nasilić działanie anestetyków wziewnych na układ krążenia, włączając niedociśnienie i negatywne skutki inotropowe. Działanie β -adrenolityków można w czasie operacji znieść stosując środki β -sympatykomimetyczne. Ogólnie, produkt zawierający β -adrenolityk nie musi być odstawiony przed zabiegiem, należy też unikać gwałtownego zmniejszania dawki.
- Izoniazyd: ryzyko nasilenia toksycznego działania na wątrobę oraz zwiększenia tworzenia toksycznych metabolitów izoniazydu. Leczenie izoniazydem należy przerwać na tydzień przed zabiegiem, a wznowić je można najwcześniej po 15 dniach od operacji.
- Epinefryna (adrenalina) stosowana w iniekcjach podskórnych lub dożyłowych: ryzyko poważnych, komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku zwiększenia częstości akcji serca, jakkolwiek wrażliwość mięśnia sercowego na adrenalinę jest mniejsza w przypadku stosowania izofluranu niż w przypadku halotanu. Z tego względu dawkę adrenaliny należy ograniczyć np. do 0,1 mg epinefryny w ciągu 10 minut, lub 0,3 mg w ciągu jednej godziny u osób dorosłych. Podawanie adrenaliny podśluzówkowo w dawce większej niż 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, może spowodować wystąpienie wielokrotnych arytmii komorowych.
- Sympatykomimetyki o pośrednim mechanizmie działania (amfetamina i jej pochodne: środki psychostymulujące, zmniejszające łaknienie, efedryna i jej pochodne): ryzyko wystąpienia okołoperacyjnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku pacjentów poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym, zalecane jest przerwanie podawania tych produktów na kilka dni przed zabiegiem.
- W większości przypadków, jeśli podawanie produktów leczniczych jest konieczne, nie ma powodu zaprzestania ich podawania przed znieczuleniem ogólnym. Wystarczy poinformować o tym anestezjologa.
- Środki zwiotczające mięśnie: izofluran znacząco nasila działanie wszystkich powszechnie stosowanych środków zwiotczających, a wpływ ten jest najsilniej wyrażony z niedepolaryzującymi środkami zwiotczającymi. Zaleca się zatem stosowanie około jednej trzeciej do połowy zwykle stosowanej dawki tych substancji. Zmniejszanie wpływu na płytkę nerwowo-mięśniową po zastosowaniu izofluranu trwa dłużej niż po innych tradycyjnych anestetykach. Neostygmina wpływa na działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających, ale nie wywiera wpływu na zwiotczające działanie samego izofluranu.
- Opioidy, benzodiazepiny i inne środki uspokajające powodują depresję oddechową. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu ich z izofluranem.
- Antagoniści wapnia: u pacjentów leczonych antagonistami wapnia, zwłaszcza pochodnymi dihydropirydyny, izofluran może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu antagonistów wapnia z wziewnymi anestetykami z powodu ryzyka sumującego się ujemnego efektu inotropowego. Równoczesne stosowanie N_2O zmniejsza wartość MAC (ang. Minimum Alveolar Concentration, minimalne stężenie pęcherzykowe) u dorosłych (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania izofluranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Izofluran można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści są większe niż ryzyko.

Izofluran powoduje zwiotczenie mięśni macicy i dlatego w operacjach położniczych należy stosować możliwie najmniejsze stężenie izofluranu.

Stosowanie w cięciu cesarskim

Wykazano, że izofluran w stężeniu nie większym niż 0,75% jest bezpieczny w podtrzymywaniu znieczulenia w cięciu cesarskim (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy izofluran lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność stosując izofluran u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn przez co najmniej 24 godziny po znieczuleniu izofluranem. Zmiany w zachowaniu i sprawności intelektualnej mogą utrzymywać się nawet przez 6 dni po podaniu. Należy o tym pamiętać, gdy pacjenci ponownie podejmują codzienne czynności, w tym prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane po podaniu izofluranu na ogół stanowią zależne od dawki przedłużenie jego działania farmakofizjologicznego i zalicza się do nich depresję oddechową, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca. Do możliwych ciężkich działań niepożądanych zalicza się hipertermię złośliwą, reakcje anafilaktyczne i zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8). W okresie pooperacyjnym obserwowano dreszcze, nudności, wymioty i niedrożność jelit.

Obserwowano wystąpienie zatrzymania akcji serca w związku z zastosowaniem anestetyków wziewnych do znieczulenia ogólnego, w tym izofluranu.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Karboksyhemoglobinemia ²	Nieznana
Zaburzenia układu	Reakcja anafilaktyczna ¹	Nieznana

immunologicznego	Nadwrażliwość ¹	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia ²	Nieznana
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie	Nieznana
	Majaczenie	Nieznana
	Zmiana nastroju ⁵	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki	Nieznana
	Zaburzenie sprawności intelektualnej ⁴	Nieznana
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Nieznana
	Bradykardia	Nieznana
	Zatrzymanie akcji serca	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	Nieznana
	Tachykardia	Nieznana
	Zaburzenia rytmu typu torsade de pointes	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ²	Nieznana
	Krwotok ³	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli ²	Nieznana
	Duszność ¹	Nieznana
	Świszczący oddech ¹	Nieznana
	Depresja oddechowa ²	Nieznana
	Skurcz krtani ²	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Niedrożność jelit	Nieznana
	Wymioty	Nieznana
	Nudności	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Martwica wątroby ²	Nieznana
	Uszkodzenie wątrobowokomórkowe ²	Nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk twarzy ¹	Nieznana
	Kontaktowe zapalenie skóry ¹	Nieznana
	Wysypka ¹	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia mocznika we krwi	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Hipertermia złośliwa ²	Nieznana
	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej ¹	Nieznana
	Dreszcze	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie liczby białych krwinek ¹	Nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ²	Nieznana
	Zwiększenie stężenia fluoru nieorganicznego ¹	Nieznana
	Nieprawidłowy zapis encefalogramu	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi	Nieznana
	Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Nieznana
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Mioglobinuria	Nieznana
	Rabdomioliza	Nieznana

¹Patrz punkt 4.8(c)

²Patrz punkt 4.4

³U pacjentek poddawanych zabiegowi przerwania ciąży (patrz punkt 4.4).

⁴Może powodować nieznaczne obniżenie sprawności intelektualnej przez 2 - 4 dni po znieczuleniu (patrz punkt 4.4).

⁵Niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą utrzymywać się nawet do 6 dni po podaniu produktu (patrz punkt 4.4).

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano przemijające zwiększenie liczby białych krwinek nawet przy braku stresu będącego wynikiem zabiegu chirurgicznego.

Rzadko zgłaszano nadwrażliwość (włączając kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, duszność, świszczący oddech, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk twarzy lub reakcję anafilaktyczną), zwłaszcza w związku z długotrwałą ekspozycją zawodową na wziewne środki znieczulające, w tym izofluran. Reakcje te potwierdzono w testach klinicznych (np. próbą prowokacyjną z metacholiną). Etiologia reakcji anafilaktycznych podczas ekspozycji na wziewne anestetyki z powodu jednoczesnego narażenia na inne produkty, z których wiele powoduje takie reakcje jest niejasna.

W czasie i po znieczuleniu izofluranem obserwuje się nieznacznie zwiększone stężenie fluoru nieorganicznego w surowicy wskutek biodegradacji izofluranu. Jest mało prawdopodobne, by fluor nieorganiczny w zaobserwowanych małych stężeniach w surowicy (średnio 4,4 mikromol/l w jednym z badań) mógł wywołać działanie nefrotoksyczne, gdyż stężenia te są znacznie poniżej proponowanych poziomów progowych dla nefrotoksyczności.

d. Dzieci i młodzież

Stosowanie wziewnych środków znieczulających jest związane z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy, który skutkował zaburzeniami rytmu serca i zgonem u dzieci i młodzieży w okresie pooperacyjnym (patrz punkt 4.4.).

Podczas indukcji znieczulenia może dojść do zwiększenia wydzielania śliny i wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej, co może powodować skurcz krtani (patrz punkt 4.4.).

e. Inne specjalne populacje

Choroby nerwowo-mięśniowe

Stosowanie wziewnych środków znieczulających związane jest z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy, który powodował zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci i młodzieży w okresie pooperacyjnym. Wydaje się, że najbardziej narażeni są pacjenci z utajonym oraz jawnym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Zaleca się wczesną i zdecydowaną interwencję w celu wyrównania hiperkaliemii i leczenia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie ocenę w kierunku utajonej choroby nerwowo-mięśniowej (patrz punkt 4.4.).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zwykle wymagane jest mniejsze stężenie izofluranu do podtrzymania znieczulenia w zabiegu chirurgicznym (patrz punkt 4.2.).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie środka znieczulającego.

Odnotowano przypadki niedociśnienia tętniczego i depresji oddechowej. Zaleca się dokładne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i układu oddechowego. Konieczne może być wykonanie dodatkowych badań w celu skorygowania niedociśnienia tętniczego i depresji oddechowej wynikających ze zbyt głębokiego znieczulenia.

Należy sprawdzić drożność dróg oddechowych i w zależności od okoliczności, kontynuować wentylację wspomaganą lub kontrolowaną przy użyciu czystego tlenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego, chlorowcowane węglowodory, kod ATC: N01AB06.

Izofluran (eter 1-chloro-2,2,2-trifluoroetylo-difluorometylowy 100%) należy do halogenowych pochodnych eteru metylo-etylowego, które przeznaczone są do podawania wziewnego, wywołują zależną od dawki, przemijającą utratę świadomości i czucia bólu, zniesienie ruchów dowolnych, modyfikację odruchów autonomicznych i hamowanie czynności układu oddechowego i układu krążenia.

Stosowanie izofluranu umiarkowanie stymuluje wydzielanie śliny i wydzieliny drzewa oskrzelowego. Izofluran dość szybko osłabia odruch gardłowy i krtaniowy, co pozwala na intubację dotchawiczą. Oddychanie jest hamowane w sposób zależny od dawki. Zmniejsza się objętość oddechowa, częstość oddechów pozostaje niezmienną lub nieznacznie się zwiększa. Ciśnienie tętnicze zmniejsza się nieznacznie w czasie wprowadzenia do znieczulenia, lecz często powraca do wartości początkowych na skutek ingerencji chirurgicznej. W fazie podtrzymywania znieczulenia ciśnienie tętnicze krwi obniża się proporcjonalnie do głębokości znieczulenia, lecz rytm serca nie ulega zmianie.

W przypadku oddechu kontrolowanego i prawidłowej wartości $p\text{CO}_2$, pojemność minutowa serca na ogół utrzymuje się na stałym poziomie mimo pogłębiania znieczulenia, głównie przez przyspieszenie czynności serca, które kompensuje zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca. W przypadku samoistnej czynności oddechowej dochodzi do hiperkapnii, co może przyspieszać czynność serca i zwiększać pojemność minutową powyżej wartości obserwowanych w stanie czuwania. Częstość akcji serca pozostaje stała lub nieznacznie zwiększa się, istotne jest, że produkt nie powoduje bradykardii.

Zmiany elektroencefalograficzne i drgawki są niezwykle rzadkie podczas stosowania izofluranu. Na ogół, obraz EEG podczas stosowania izofluranu jest podobny do tego, jaki występuje podczas stosowania innych wziewnych środków do znieczulenia ogólnego.

Izofluran uwrażliwia mięsień sercowy na adrenalinę w jeszcze mniejszym stopniu niż enfluran. Z nielicznych danych wynika, że podskórne podanie roztworu adrenaliny (1:200 000) w ilości do 50 ml nie wywołuje komorowych zaburzeń rytmu u chorych znieczulanych izofluranem.

Izofluran wywołuje zależne od dawki zmniejszenie napięcia mięśniowego. W razie konieczności głębokiego zwiotczenia, zaleca się raczej stosowanie niewielkich dawek środków zwiotczających niż pogłębianie znieczulenia przy użyciu samego izofluranu. Efekt farmakologiczny jest proporcjonalny do stężenia izofluranu w mieszaninie oddechowej.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Izofluran jest halogenową pochodną eteru metyloowo-etylowego, zawierającą chlor i fluor. Stała podziału krew/gaz wynosi 1,4. Właściwości farmakokinetyczne w odniesieniu do nasycania izofluranem i usuwania izofluranu są zależne od jego rozpuszczalności we krwi i tkankach.

W porównaniu z innymi halogenowymi anestetykami izofluran jest metabolizowany jedynie w minimalnym stopniu. Przeciętnie 95% leku jest odzyskiwane w powietrzu wydychanym; około 0,17% izofluranu pobieranego przez tkanki jest metabolizowane. Głównym metabolitem jest kwas trifluorooctowy. Średnie stężenie nieorganicznego fluoru w surowicy pacjentów, którym podano izofluran, wynosi od 3 do 4 mikromol/l około 4 godziny po znieczuleniu, powracając do normy w ciągu 24 godzin.

Charakterystyka kliniczna

Wartość MAC zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta. U pacjentów w złym stanie ogólnym, ze zmniejszonym wypełnieniem łożyska naczyniowego lub niedociśnieniem tętniczym, zaleca się zmniejszenie dawki; patrz też punkt 4.4.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania nad rozrodnością przeprowadzono na zwierzętach, poddawanych wielokrotnie działaniu izofluranu w stężeniach wywołujących znieczulenie ogólne. Wykazano toksyczne oddziaływanie na płód u myszy (prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu), którym podawano dawki równe sześciokrotnej dawce stosowanej u ludzi. Badania prowadzone na szczurach nie wykazały wpływu na płodność, ciążę lub poród oraz zdolność do życia potomstwa. Brak jest dowodów działania teratogennego. Porównywalne doświadczenia prowadzone na królikach dały również wyniki ujemne. Znaczenie tych badań dla człowieka jest nieznanne, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w okresie ciąży.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym naczelnych) dotyczące stosowania dawek powodujących lekkie lub umiarkowane znieczulenie wskazują, że stosowanie środków znieczulających podczas okresu gwałtownego wzrostu mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może być związane z długotrwałymi deficytami poznawczymi. Znaczenie kliniczne tych wyników nieklinicznych nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła, zamknięta zakrętką z PP z wkładką LDPE lub zakrętką z żywicy fenolowej z wkładką LDPE w tekturowym pudełku.

1 butelka po 100 ml

1 butelka po 250 ml

6 butelek po 100 ml

6 butelek po 250 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Izofluran powinien być stosowany wyłącznie przez osoby przeszkolone w anestezjologii, przy użyciu parowników specjalnie kalibrowanych do stosowania tego środka.

Podobnie jak inne anestetyki wziewne, izofluran może reagować z wysuszonymi pochłaniaczami dwutlenku węgla wytwarzając tlenek węgla, co u niektórych pacjentów może zwiększać stężenie karboksyhemoglobiny. Raporty sugerują, że mieszanina wodorotlenku baru i wapnia oraz mieszanina wodorotlenku wapnia i sodu ulegają wysuszeniu, jeśli świeże gazy są przepuszczane przez pochłaniacz z dużą prędkością, przez wiele godzin lub dni. W przypadku podejrzenia wysuszenia pochłaniacza CO₂, należy go wymienić przed rozpoczęciem znieczulenia izofluranem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o. o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9616

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.10.2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**