

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forane, 100%, płyn

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Izofluran (*Isoflurane*) 100%.

Produkt leczniczy nie zawiera substancji pomocniczych, ani stabilizatora (patrz punkt 6.1).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Izofluran jest wskazany jako wziewny lek do znieczulenia ogólnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do dawkowania izofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli stężenia leku podawanego do wziewnego znieczulenia ogólnego.

Znieczulenie ogólne

MAC (minimalne stężenie płęcherzykowe) u człowieka:

Wiek	100% tlenu	70% N ₂ O
0 – 1 miesiąc (noworodki)	1,60%	
1 – 6 miesięcy	1,87%	
6 – 12 miesięcy	1,80%	
26 ± 4 lata	1,28%	0,56%
44 ± 7 lat	1,15%	0,50%
64 ± 5 lat	1,05%	0,37%

Wartość MAC (minimalne stężenie płęcherzykowe) 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%.

Premedykacja

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy dobierać indywidualnie dla poszczególnych pacjentów, pamiętając o depresyjnym działaniu izofluranu na układ oddechowy. Podawanie leków przeciwocholinergiczych jest kwestią wyboru.

Indukcja

Na ogół podaje się krótko działającą pochodną kwasu barbiturowego lub inny lek indukujący podawany dożylnie, a następnie do oddychania mieszaniną izofluranu z tlenem lub mieszaniną tlen/podtlenek azotu.

Zaleca się rozpoczęcie indukcji izofluranem od podawania stężenia 0,5%. Na ogół stężenia od 1,5% do 3% wywołują w czasie 7-10 minut znieczulenie umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego.

Podtrzymywanie znieczulenia

Stopień znieczulenia pozwalający na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego można utrzymać stosując stężenia 1,0% do 2,5% izofluranu w mieszaninie tlen/podtlenek azotu. Przy podawaniu z czystym tlenem może być konieczne zwiększenie stężenia izofluranu o 0,5% do 1,0%. Jeśli konieczne jest dodatkowe zwiotczenie mięśni można zastosować dodatkowo lek zwiotczający mięśnie.

W czasie podtrzymywania znieczulenia ciśnienie tętnicze wykazuje tendencję do zmian odwrotnie proporcjonalnych do stężenia pęcherzykowego izofluranu (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.

Dzieci poniżej 2. roku życia

Izofluran można stosować z akceptowalnym marginesem skuteczności i bezpieczeństwa u noworodków i niemowląt oraz dzieci poniżej 2. roku życia (patrz wartości MAC podane w tabeli powyżej). Izofluran może być podawany ze wszystkimi lekami powszechnie stosowanymi w anestezjologii (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

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 powyżej).

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na izofluran lub inne halogenowe wziewne leki znieczulenia ogólnego. Izofluran jest także przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Do podawania izofluranu należy używać specjalnie kalibrowanych parowników, umożliwiających dokładną kontrolę stężenia izofluranu. Wraz z pogłębianiem znieczulenia, nasila się niedociśnienie tętnicze i depresja oddechowa.

W związku ze stosowaniem izofluranu u pacjentek poddawanych zabiegowi wywołanego poronienia notowano zwiększoną utratę krwi, w porównaniu do stwierdzanej po znieczuleniu innymi wziewnymi lekami do znieczulenia ogólnego.

Izofluran powoduje zwiotczenie mięśnia macicy i dlatego w operacjach położniczych należy stosować najmniejsze możliwe stężenie izofluranu (patrz punkt 4.6).

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania halogenowych wziewnych leków do znieczulenia ogólnego zawierających grupę $-CF_2H$ (tj. desfluran, enfluran i izofluran) obserwowano zwiększenie stężenia karboksyhemoglobiny. Stosowanie prawidłowo nawodnionych pochłaniaczy zapobiega wytworzeniu istotnych z klinicznego punktu widzenia stężeń tlenu węgla. Pochłaniacze CO_2 należy stosować zgodnie z zaleceniami producentów.

Rzadko informowano o bardzo silnym przegrzaniu zestawu, wydobywającym się dymie i (lub) samozapłonie w zestawie do znieczulenia podczas przepuszczania produktów leczniczych do znieczulenia ogólnego przez przesuszony pochłaniacz CO_2 , szczególnie zawierający wodorotlenek potasu (np. Baralyme). Jeśli lekarz anestezjolog podejrzewa, że pochłaniacz CO_2 jest przesuszony powinien go wymienić przed rozpoczęciem podawania izofluranu. Nie zawsze wysuszenie pochłaniacza powoduje zmianę wskaźnika barwnego. Dlatego też brak wyraźnej zmiany wskaźnika barwnego nie musi oznaczać, że pochłaniacz jest odpowiednio nawodniony. Pochłaniacze CO_2 należy wymieniać rutynowo, bez względu na barwę wskaźnika.

Ogólne

Jak wszystkie inne silnie działające wziewne leki do znieczulenia ogólnego, izofluran może być podawany wyłącznie w oddziałach szpitalnych wyposażonych w odpowiedni sprzęt anestezjologiczny przez personel znający właściwości farmakologiczne produktu leczniczego oraz posiadający odpowiednie przeszkolenie i doświadczenie w postępowaniu z chorymi poddawany znieczuleniu.

Ze względu na szybkość i łatwość osiąganego znieczulenia, izofluran należy podawać za pomocą parownika specjalnie kalibrowanego na izofluran, umożliwiającego dokładną kontrolę stężenia podawanego produktu lub zastosować urządzenia pozwalające na monitorowanie wdychanych i wydychanych stężeń leku. Stopień obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i depresji oddechowej może być wskaźnikiem głębokości znieczulenia.

Informowano, że izofluran może powodować uszkodzenie wątroby, od niewielkiego, przemijającego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do, w bardzo rzadkich przypadkach, martwicy narządu, powodującej zgon.

Informowano, że uprzednie narażenie na wziewne halogenowe leki do znieczulenia ogólnego, zwłaszcza w odstępie krótszym niż trzy miesiące, może zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby. W przypadku marskości, wirusowego zapalenia wątroby lub innej występującej wcześniej choroby wątroby wskazany może być wybór innego, niehalogenowego, leku do znieczulenia ogólnego.

U pacjentów z chorobą wieńcową serca, bez względu na zastosowany lek do znieczulenia, konieczne jest utrzymanie prawidłowych parametrów hemodynamicznych w celu uniknięcia niedokrwienia mięśnia sercowego.

Podczas głębszego znieczulenia izofluran powoduje znaczne zwiększenie mózgowego przepływu krwi. Może to wywołać przemijający wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, który jest w pełni odwracalny po zastosowaniu hiperwentylacji. Należy zachować ostrożność stosując izofluran u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym. W takich przypadkach konieczne może być zastosowanie hiperwentylacji.

Nie prowadzono szczegółowych badań stosowania izofluranu u pacjentów z hipowolemią i niedociśnieniem tętniczym oraz u wyniszczonych pacjentów. U tych pacjentów zaleca się stosowanie izofluranu w mniejszym stężeniu.

Izofluran znacznie nasila działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających.

Izofluran może powodować nieznaczne obniżenie sprawności intelektualnej przez 2 do 4 dni po znieczuleniu. Niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą utrzymywać się nawet przez 6 dni po podaniu. Należy o tym pamiętać, gdy pacjenci powracają do codziennej aktywności, w tym do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

U pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak miastenia, obserwuje się nasilenie męczliwości mięśni. Należy zachować ostrożność stosując izofluran u tych pacjentów.

Należy zachować ostrożność stosując izofluran u pacjentów, u których może dojść do zwężenia oskrzeli, ponieważ może u nich wystąpić skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.8).

Izofluran może powodować depresję oddechową, którą może nasilać stosowanie w premedykacji leków narkotycznych lub innych produktów leczniczych powodujących depresję oddechową. U tych pacjentów należy kontrolować czynność oddechową i jeśli to konieczne wspomagać oddychanie (patrz punkt 4.8).

W czasie indukcji znieczulenia może się zwiększyć wydzielanie śliny i wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej. Może to powodować skurcz krtani, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.8).

Dzieci poniżej 2 roku życia

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

Hipertermia złośliwa

U podatnych osób znieczulenie izofluranem może wyzwać zwiększony metabolizm mięśni szkieletowych prowadzący do zwiększenia zapotrzebowania na tlen oraz zespół objawów klinicznych zwany 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 również pojawić podczas lekkiego znieczulenia, ostrej hipoksji, itp.). Zwiększona ogólna przemiana materii może się również objawiać podwyższoną ciepłotą ciała (która może szybko wzrastać w początkowym lub późniejszym okresie, ale zwykle nie jest pierwszą oznaką zwiększonej przemiany materii) oraz zwiększonym wykorzystaniem systemu pochłaniania CO₂ (gorący pojemnik). Może dojść do zmniejszenia wartości pO₂ i pH oraz występowania hiperkaliemii (nadmiaru potasu we krwi) i niedoboru zasad. Postępowanie polega na odstawieniu leków wywołujących ten zespół (np. izofluranu), dożylnym podaniu soli sodowej dantrolenu i zastosowaniu leczenia podtrzymującego czynności życiowe w celu przywrócenia prawidłowej ciepłoty ciała, wspomaganiu oddychania i krążenia, jeśli zajdzie taka potrzeba oraz wyrównaniu zaburzeń równowagi płynowo-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. (Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi soli sodowej dantrolenu do podawania dożylnego w celu uzyskania dodatkowych informacji o prowadzeniu pacjenta). W późniejszym okresie wystąpić może niewydolność nerek.

Stosowanie wziewnych leków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgonu u dzieci. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajonym oraz jawnym

schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne’a. Jednoczesne zastosowanie sukcylinylocholiny 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 przedmiotowe lub podmiotowe sztywności mięśniowej lub stanu hipermetabolicznego. Zaleca się wczesną i energiczną interwencję w celu wyrównania hiperkaliemii i leczenia utrzymujących się zaburzeń rytmu serca, a następnie przeprowadzenie badań w kierunku utajonego schorzenia nerwowo-mięśniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Należy zachować ostrożność stosując w czasie znieczulenia izofluranem leki pobudzające receptor β -adrenergiczny, jak izoprenalina, oraz leki pobudzające receptory α i β -adrenergiczne, jak adrenalina i noradrenalina, ze względu na możliwe ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca.

Nieselektywne inhibitory MAO: ryzyko przełomu nadciśnieniowego podczas operacji. Leczenie należy przerwać 15 dni przed operacją.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Leki sympatomimetyczne o pośrednim działaniu (amfetamina i jej pochodne, substancje psychoaktywne o działaniu pobudzającym, leki hamujące łaknienie, efedryna i jej pochodne): ryzyko okołoperacyjnego nadciśnienia tętniczego. U pacjentów, u których planowany jest zabieg chirurgiczny wskazane jest odstawienie leków kilka dni przed operacją.

Adrenalina podawana we wstrzyknięciu podskórnym lub dodziąsłowym: ryzyko ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku zwiększenia częstości rytmu serca, chociaż izofluran uwrażliwia mięsień sercowy na adrenalinę w mniejszym stopniu niż halotan.

Leki β -adrenolityczne mogą zmniejszać reakcje kompensacyjne serca i naczyń krwionośnych.

Podanie izofluranu z izoniazydem może zwiększyć ryzyko nasilenia działania hepatoksycznego.

Antagoniści kanału wapniowego, szczególnie pochodne dihydropirydyny: izofluran może wywołać znaczne niedociśnienie tętnicze u pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego.

Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy antagonistów kanału wapniowego jednocześnie z wżiwnymi lekami do znieczulenia ogólnego ze względu na ryzyko addycyjnego ujemnego efektu inotropowego.

Stosowanie leków opioidowych, pochodnych benzodiazepiny i innych leków uspokajających wiązano z depresją oddechową i dlatego należy zachować ostrożność podając je w skojarzeniu z izofluranem.

Izofluran znacznie nasila działanie leków zwiotczających mięśnie. Neostygmina działa na niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie, ale nie wpływa na zwiotczające działanie samego izofluranu.

Wartość MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) u dorosłych pacjentów ulega obniżeniu, jeśli jednocześnie podaje się N₂O (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w ciąży

Brak lub ograniczona liczba danych dotyczących stosowania izofluranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość. Izofluran można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści są większe niż potencjalne ryzyko.

Izofluran powoduje zwiotczenie mięśnia macicy i dlatego w operacjach położniczych należy stosować możliwie najmniejsze stężenie izofluranu (patrz punkt 4.6).

Stosowanie w cięciu cesarskim

Wykazano, że izofluran w stężeniu nie większym niż 0,75% jest bezpiecznym lekiem do podtrzymywania znieczulenia w cięciu cesarskim (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy izofluran lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność podając izofluran u kobiet karmiących 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 urządzeń mechanicznych 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 obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Skrócony profil bezpieczeństwa

Reakcje niepożądane występujące podczas podawania 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 niepożądane działanie na wątrobę (patrz punkty 4.4 i 4.8). W okresie pooperacyjnym obserwowano dreszcze, nudności, wymioty i niedrożność jelit.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych i dlatego jest „nieznana”.

Tabelaryczne zestawienie najczęściej występujących działaniach niepożądanych		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Karboksyhemoglobinemia ²
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna ¹ Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Hiperkaliemia ² Zwiększenie stężenia glukozy we

		krwi
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Pobudzenie Majaczenie Zmiana nastroju ⁵
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Drgawki Zaburzenie sprawności intelektualnej ⁴
Zaburzenia serca	Nieznana	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie tętnicze ² Krwotok ³
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Skurcz oskrzeli ² Duszność ¹ Świszczący oddech ¹ Depresja oddechowa ² Skurcz krtani ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Niedrożność jelit Wymioty Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Martwica wątroby ² Uszkodzenie wątrobowokomórkowe ² Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Obrzęk twarzy ¹ Kontaktowe zapalenie skóry ¹ Wysypka ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zmniejszenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Hipertermia złośliwa ² Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej ¹ Dreszcze
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie liczby białych krwinek ¹ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ² Zwiększenie stężenia fluoru nieorganicznego ¹ Nieprawidłowy zapis EEG Zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi Zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

¹ Patrz punkt 4.8 (c)

² Patrz punkt 4.4

³ U pacjentek poddawanych zabiegowi wywołanego poronienia (patrz punkt 4.4).

⁴Może spowodować niewielkie obniżenie sprawności intelektualnej przez 2 do 4 dni po znieczuleniu (patrz punkt 4.4).

⁵Niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą utrzymywać się nawet przez 6 dni po podaniu (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 (w tym kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, duszność, świszczący oddech, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk twarzy lub reakcję anafilaktyczną) zwłaszcza w związku z długotrwałym narażeniem zawodowym na wziewne leki do znieczulenia ogólnego, w tym izofluran. Reakcje te potwierdzono testami klinicznymi (np. próbą prowokacyjną z metacholiną). Etiologia reakcji anafilaktycznych podczas ekspozycji na wziewne leki do znieczulenia ogólnego jest niejasna z powodu jednoczesnego narażenia na inne leki, z których wiele powoduje takie reakcje.

W czasie i po znieczuleniu izofluranem stwierdza się nieznacznie zwiększone stężenie fluoru nieorganicznego w surowicy, co jest spowodowane metabolizmem izofluranu. Jest mało prawdopodobne, aby fluor nieorganiczny w zaobserwowanych małych stężeniach (średnio 4,4 µmol/l w jednym z badań) mógł działać nefrotoksycznie, ponieważ stężenia te są znacznie poniżej poziomu progowego, który może powodować działanie nefrotoksyczne.

d. *Populacja dzieci i młodzieży*

Stosowanie wziewnych leków do znieczulenia ogólnego wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci (patrz punkt 4.4).

W czasie indukcji znieczulenia dojść może do zwiększenia wydzielania śliny i wydzielin tchawiczo-oskrzelowych, co może spowodować skurcz krtani (patrz punkt 4.4).

e. *Inne specjalne populacje*

Schorzenie nerwowo-mięśniowe

Stosowanie wziewnych leków do znieczulenia ogólnego wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajonym oraz jawnym schorzeniem nerwowo-mięśniowym, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne’a (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się mniejsze stężenia izofluranu do podtrzymania znieczulenia umożliwiającego przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (patrz punkt 4.2).

4.9 Przedawkowanie

Obserwowano niedociśnienie tętnicze i depresję oddechową. Zaleca się dokładne monitorowanie ciśnienia krwi i oddychania. Konieczne może być zastosowanie leczenia podtrzymującego w celu wyrównania niedociśnienia tętniczego i depresji oddechowej w wyniku zbyt głębokiego znieczulenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego, kod ATC: N 01 AB 06.

Właściwości fizyko-chemiczne

Izofluran (eter 1-chloro-2,2,2-trifluoroetylo-difluorometylowy 100%) jest trwałym, niepalnym, bezbarwnym płynem o eterowym zapachu.

Wybrane parametry fizyczne:

Cieężar cząsteczkowy	184,5
Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 760 mm Hg	48,5°C
Współczynnik załamania n_D^{20}	1,2990 - 1,3005
Cieężar właściwy w temperaturze 25°C	1,496
Prężność pary w temperaturze	18°C wynosi 218 mm Hg,
	20°C " 238 mm Hg,
	22°C " 261 mm Hg,
	24°C " 285 mm Hg,
	25°C " 295 mm Hg,
	26°C " 311 mm Hg,
	30°C " 367 mm Hg,
	35°C " 450 mm Hg

Prężność pary w mm Hg obliczona z równania:

$$\text{Log}_{10}P_{\text{vap}} = A + B/T$$

gdzie:

$$A = 8,056$$

$$B = - 1664,58$$

$$T = ^\circ\text{C} + 273,16 \text{ K}$$

Współczynniki podziału w temperaturze 37°C:

woda/gaz	0,61
krw/gaz	1,43
olej/gaz	90,80

Współczynniki podziału (guma i tworzywa sztuczne) w temperaturze 25°C:

guma przewodząca/gaz	62,0
kauczuk butylowy/gaz	75,0
polichlorek winylu/gaz	110,0
polietylen/gaz	ok. 2,0
poliuretan/gaz	ok. 1,4
poliolefiny/gaz ok.	1,1
octan butylu/gaz	ok. 2,5

Czystość oznaczana metodą chromatografii gazowej	> 99,9%
Palność w tlenie lub podtlenku azotu (9 J/sek; 23°C)	Niepalny
Palność w tlenie lub podtlenku azotu (900 J/sek; 23°C)	Niepalny w stężeniach stosowanych w anestezji.

Izofluran jest wziewnym lekiem znieczulenia ogólnego.

Indukcja, a zwłaszcza wybudzenie następują szybko. Chociaż lekko drażniący zapach może wpływać na szybkość indukcji, to nie dochodzi do nadmiernego wytwarzania śliny i wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej. Odruchy gardłowe i krtańowe szybko ulegają tłumieniu. Stosując izofluran można szybko zmieniać głębokość znieczulenia. Rytm serca nie ulega zmianie. Wraz z pogłębieniem znieczulenia ogólnego nasila się hamowanie samoistnej czynności oddechowej, dlatego też konieczne jest staranne monitorowanie i podtrzymywanie czynności oddechowej.

Podczas indukcji na ogół następuje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, które powraca do normy w wyniku pobudzenia na skutek zabiegu chirurgicznego.

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.

Przepływ mózgowy nie ulega zmianie podczas płytkiego znieczulenia izofluranem, ale na ogół zwiększa się w przypadku głębszego znieczulenia. Wzrostowi ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego można zapobiegać lub doprowadzić do jego usunięcia stosując hiperwentylację chorego przed znieczuleniem lub podczas jego trwania.

Zmiany elektroencefalograficzne i drgawki są niezwykle rzadkie podczas stosowania izofluranu. Na ogół, zapis EEG podczas stosowania izofluranu jest podobny do tego, jaki występuje podczas stosowania innych wziewnych leków 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.

Zwiotczenie mięśni podczas najczęściej stosowanej głębokości znieczulenia może być wystarczające do przeprowadzenia niektórych zabiegów w jamie brzusznej, ale gdy konieczne jest głębsze zwiotczenie można podawać drogą dożylną małe dawki leków zwiotczających mięśnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Izofluran podlega stosunkowo niewielkim przemianom metabolicznym w organizmie człowieka. W okresie pooperacyjnym zaledwie 0,17% podanej dawki izofluranu jest wydalone z moczem w postaci metabolitów. Maksymalne stężenie nieorganicznych fluorków w surowicy wynosi średnio mniej niż 5 $\mu\text{M/l}$ i występuje około 4 godziny po znieczuleniu, osiągając wartości prawidłowe w ciągu 24 godzin. Nie było doniesień o uszkodzeniu nerek po podaniu izofluranu.

Znane metabolity izofluranu albo są nietoksyczne, albo występują w za małych stężeniach, aby wywierać szkodliwe działanie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania nad rozrodczością 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 nieznane, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie dotyczy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 100 ml i 250 ml.

Butelka z oranżowego szkła.

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

Do dawkowania izofluranu należy stosować specjalnie kalibrowane parowniki w celu dokładnej kontroli podawanego stężenia leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1803/Z

R/1114

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

30.10.1990

16.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO