

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aerrane 100% płyn

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Izofluran (*Isofluranum*) 100%

Pełny skład substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn

Przezroczysty, bezbarwny płyn.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Izofluran jest lotnym środkiem wziewnym stosowanym do znieczulenia ogólnego.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### *Sposób podawania*

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

**Premedykacja:** Środki do premedykacji należy wybierać w zależności od indywidualnego stanu pacjenta biorąc pod uwagę hamujące czynność oddechową działanie Aerrane. Stosowanie atropiny pozostawia się do decyzji anestezjologa.

**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 mieszkanką tlenu i podtlenku azotu, zaleca się stosowanie krótko działających barbituranów lub innych środków o zbliżonym działaniu (np. propofol, etomidat lub midazolam).

**Podtrzymanie znieczulenia:** W czasie zabiegu chirurgicznego znieczulenie można utrzymać stosując stężenia 1 % do 2,5% i jednocześnie podając N<sub>2</sub>O i O<sub>2</sub>.

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

Isofluran 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)**

<b>Wiek</b>	<b>100% tlenu</b>	<b>70% N<sub>2</sub>O</b>
0-1 miesiąc (noworodki)	1,60 %	--
1 - 6 mies.	1,87 %	--
6 - 12 mies.	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 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% O<sub>2</sub> i 50% N<sub>2</sub>O, 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 izofluran lub inne halogenowe środki znieczulające
- stosowanie u pacjentów z hipertermią złośliwą w wywiadzie lub ze znaną, bądź podejrzaną, skłonnością genetyczną do hipertermii złośliwej
- zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka lub gorączka niewyjaśnionego pochodzenia, leukocytoza lub eozynofilia występujące po uprzednim podaniu anestetyków halogenowych
- nieleczona niewydolność krążenia

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.**

Izofluran może być podawany jedynie przez osoby przeszkolone w anestezjologii, przy użyciu specjalnie kalibrowanego do stosowania izofluranu parownika. Na miejscu powinny być dostępne środki do utrzymywania drożności dróg oddechowych, prowadzenia oddechu kontrolowanego, wzbogacania mieszaniny oddechowej tlenem i sprzęt do resuscytacji krążeniowej.

W miarę pogłębiania znieczulenia dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego i hamowania czynności oddechowej. Skutki działania izofluranu są nasilane przez narkotyczne leki przeciwbólowe i inne leki hamujące ośrodek oddechowy.

Informowano, że izofluran może powodować uszkodzenie wątroby, od niewielkiego, przejściowego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do, w bardzo rzadkich przypadkach, grożącej martwicą narządu.

Podobnie jak w przypadku innych anestetyków halogenowych, izofluran może wywoływać zapalenie wątroby u osób uprzednio uczulonych na tego rodzaju środki znieczulające. W przypadku marskości, wirusowego zapalenia lub innych chorób wątroby, należy zastosować inny anestetyk niż związki halogenowe

### **Hipertermia złośliwa**

U genetycznie predysponowanych 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 CO<sub>2</sub> (gorący pojemnik). Może dojść do zmniejszenia wartości pO<sub>2</sub> i pH oraz występowania hiperkaliemii (nadmiaru potasu we krwi) i niedoboru zasad. Postępowanie polega na odstawieniu środków wywołujących ten zespół (np. izofluranu), dożylnym podaniu soli sodowej dantrolenu i zastosowaniu leczenia podtrzymującego czynności życiowe w celu przywrócenia prawidłowej ciepłoty ciała, wspomaganie oddychania i krążenia, jeśli zajdzie taka potrzeba oraz wyrównaniu zaburzeń równowagi płynowo-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Z powodu ryzyka wystąpienia w odleglejszym czasie niewydolności nerek należy monitorować i podtrzymywać diurezę.

Stosowanie wziewnych środków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony upacjentów. 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 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.

Doświadczenie ze stosowaniem izofluranu w znieczuleniu powtarzanym jest bardzo ograniczone i niewystarczające do wyciągania wniosków. Podobnie jak w przypadku innych anestetyków halogenowych, stosowanie izofluranu w powtarzanych znieczuleniach w krótkim odstępie czasowym powinno być rozważane z dużą ostrożnością.

Izofluran jest środkiem głęboko blokującym ośrodek oddechowy, a jego działanie jest dodatkowo wzmacniane przez premedykację narkotycznymi lekami przeciwbólowymi lub jednoczesne stosowanie innych leków blokujących ośrodek oddechowy.

U pacjentów z chorobami złącza nerwowo-mięśniowego, takimi jak miastenia, następuje wzmocnienie efektu męczliwości mięśni; u tych chorych izofluran należy stosować z dużą ostrożnością.

Podobnie jak podczas podawania innych wziewnych halogenowych środków znieczulenia ogólnego, należy zachować ostrożność stosując izofluran u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym zaleca się oddech kontrolowany: przepływ mózgowy krwi nie zmienia się w trakcie lekkiego znieczulenia, ale ma tendencję do zwiększania się podczas pogłębiania znieczulenia. Zwiększeniu ciśnienia wewnątrzczaszkowego można zapobiec lub je obniżyć stosując hiperwentylację pacjenta przed lub w trakcie znieczulenia.

Stosowanie izofluranu u pacjentów z niedociśnieniem, hipowolemią i w złym stanie ogólnym nie było dostatecznie zbadane. Podobnie jak w przypadku innych silnie działających wziewnych anestetyków, u tych chorych zaleca się stosowanie mniejszych stężeń.

Izofluran należy stosować ostrożnie u chorych, u których dochodzi do zwężenia oskrzeli, ponieważ może wystąpić skurcz oskrzeli.

U wyselekcjonowanych zwierzęcych modeli laboratoryjnych izofluran może wywoływać rozkurcz naczyń wieńcowych na poziomie tętniczek, prawdopodobnie ma takie działanie również u ludzi. Wykazano, że izofluran, podobnie jak niektóre inne środki rozkurczające naczynia wieńcowe, w modelach zwierzęcych odwraca przepływ krwi z obszaru mięśnia sercowego, w którym doszło do zwężenia naczyń, do obszarów o normalnej perfuzji ("podkradanie wieńcowe"). Dotychczasowe badania kliniczne oceniające niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i zgon jako parametry końcowe, nie potwierdziły, że rozszerzenie naczyń następujące w wyniku podania izofluranu związane jest z podkradaniem wieńcowym, ani niedokrwieniem mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową.

U pacjentów z chorobą wieńcową serca, ze względu na „zespół podkradania wieńcowego”, bez względu na zastosowany środek do znieczulenia, jest konieczne utrzymanie prawidłowych parametrów hemodynamicznych w celu uniknięcia niedokrwienia mięśnia sercowego.

Ponieważ izofluran jest środkiem drażniącym błony śluzowe, jego użycie jest trudne, jeśli znieczulenie wziewne prowadzone jest przez maskę. Podczas wprowadzenia do znieczulenia u dzieci, może dochodzić do zwiększenia wydzielania śliny i wydzieliny drzewa oskrzelowego, co może być przyczyną skurczu krtani.

W przypadku pacjentek znieczulanych do zabiegu przerwania ciąży, obserwowano zwiększoną utratę krwi.

Nie ma wystarczających danych, aby móc zalecać izofluran do stosowania u kobiet w ciąży lub w położnictwie w przypadkach innych niż cięcie cesarskie.

Izofluran znacznie nasila działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających.

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania halogenowych wziewnych środków 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 tlenku węgla. Pochłaniacze  $CO_2$  należy stosować zgodnie z zaleceniami producentów.

Rzadko informowano o bardzo silnym przegrzaniu zestawu, ulatniających się dymach 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<sub>2</sub> należy wymieniać rutynowo, bez względu na barwę wskaźnika.

### **Badania laboratoryjne**

Po stosowaniu leku obserwowano przejściowe zwiększenie retencji bromosulfoftaleiny, zwiększenie stężenia glukozy i kreatyniny w osoczu oraz jednoczesne zmniejszenie stężenia mocznika, cholesterolu i aktywności fosfatazy zasadowej.

## **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Należy dokładnie kontrolować stan kliniczny i biologiczny pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania izofluranu z poniższymi preparatami.

### *Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z izofluranem*

- nieselektywne inhibitory MAO: ryzyko przelomu w czasie operacji; leki należy odstawić na co najmniej 15 dni przed zabiegiem.

### *Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania z izofluranem*

- beta-sympatykomimetyki (izoprenalina) oraz alfa- i beta-sympatykomimetyki (adrenalina, noradrenalina): ryzyko poważnych, komorowych zaburzeń rytmu w wyniku zwiększenia częstości akcji serca.

### *Leki, które należy ostrożnie stosować w przypadku jednoczesnego podawania izofluranu*

- beta-adrenolityki: ryzyko zablokowania kompensacyjnego mechanizmu sercowo-naczyniowego, w wyniku czego dochodzi do wzmocnienia ujemnego efektu inotropowego. Działanie beta-adrenolityków można w czasie operacji znieść stosując środki beta-sympatykomimetyczne. Ogólnie, preparat zawierający beta-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.
- adrenalina stosowana w iniekcjach podskórnych lub dożyłowych w celu zahamowania miejscowego krwawienia: ryzyko poważnych, komorowych zaburzeń rytmu w wyniku zwiększenia częstości akcji serca, jakkolwiek wrażliwość mięśnia sercowego na adrenalinę jest mniejsza w przypadku stosowania izofluranu niż innych halogenowych anestetyków. Z tego względu dawkę adrenaliny należy zmniejszyć np. do 0,1 mg w ciągu 10 minut, lub 0,3 mg w ciągu godziny u osób dorosłych.
- sympatykomimetyki o pośrednim mechanizmie działania (amfetamina i ich pochodne: środki psychostymulujące, zmniejszające łaknienie, efedryna i jej pochodne): ryzyko wystąpienia śródoperacyjnej nadwrażliwości. W przypadku zabiegów planowanych, zalecane jest przerwanie podawania tych leków na kilka dni przed zabiegiem.
- antagoniści wapnia: u pacjentów przyjmujących te leki (zwłaszcza pochodne dihydropirydyny) izofluran może prowadzić do znacznego niedociśnienia.

W większości przypadków, jeśli podawanie leków jest konieczne, nie istnieje powód zaprzestania stosowania tych środków przed znieczuleniem ogólnym. Wystarczy poinformować o tym anestezjologa.

- Środki zwiotczające mięśnie: izofluran nasila działanie środków zwiotczających, a efekt ten jest szczególnie zaznaczony w przypadku środków niedepolaryzujących. Zaleca się zatem stosowanie połowy lub 1/3 zwykle podawanej dawki. Ustępowanie wpływu na płytkę nerwowo-mięśniową po zastosowaniu izofluranu trwa dłużej niż po innych anestetykach. Neostygmina

odwraca działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających, ale nie wywiera wpływu na zwiotczające działanie samego izofluranu.

- Opioidy, benzodiazepiny i inne środki uspokajające: u pacjentów otrzymujących te preparaty należy stosować mniejsze dawki izofluranu. Ponadto, równoczesne stosowanie podtlenku azotu zmniejsza wartość MAC izofluranu w pęcherzykach płucnych. Ponieważ opioidy mogą powodować hamowanie czynności oddechowej, w przypadku jednoczesnego stosowania z izofluranem należy zachować środki ostrożności.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

Isofluran można stosować w ciąży jedynie, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie istnieją dostateczne dane, które pozwoliłyby ocenić bezpieczeństwo stosowania izofluranu u kobiet ciężarnych. Brak jest również odpowiednich badań na zwierzętach.

Nie ma wystarczających danych do zalecania stosowania izofluranu w ciąży i położnictwie, poza przypadkami cięć cesarskich.

#### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy izofluran przenika do mleka matki. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność podając izofluran kobietom karmiącym piersią.

Karmienie piersią należy przerwać na 12-24 godziny po wybudzeniu.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Po znieczuleniu izofluranem pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn i urządzeń w ruchu przez 24 godziny od ustąpienia znieczulenia. Pacjent powinien być odesłany do domu pod opieką osób trzecich i nie powinien spożywać alkoholu. Izofluran, podobnie jak inne środki znieczulenia ogólnego, może powodować nieznaczne obniżenie sprawności intelektualnej przez 2-3 dni po znieczuleniu. Jak w przypadku innych środków znieczulenia ogólnego, niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą utrzymywać się nawet przez 6 dni po podaniu.

#### **4.8. Działania niepożądane**

##### **Częste (>1/100)**

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* leukocytoza

*Zaburzenia naczyniowe i serca:* zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* zwiększenie stężenia glukozy i kreatyniny w osoczu; zmniejszenie stężenia cholesterolu i aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększona retencja bromosulfoftaleiny

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* hamowanie czynności oddechowej, kaszel

*Zaburzenia ogólne:* dreszcze

##### **Mniej częste (< 1/100 - > 1/1000)**

*Zaburzenia żołądka i jelit:* wymioty, nudności

##### **Rzadkie (<1/1000)**

*Zaburzenia żołądka i jelit:* pooperacyjna niedrożność jelit

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* hipertermia złośliwa,  
*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* zaburzenie czynności wątroby, żółtaczką  
*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* skurcz krtani, skurcz oskrzeli

#### **Bardzo rzadkie (<1/10.000)**

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* martwica wątroby  
*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* obecność karboksyhemoglobiny we krwi

### **4.9. Przedawkowanie**

#### **Objawy i leczenie przedawkowania:**

Objawy przedawkowania izofluranu są podobne do obserwowanych w przypadku innych anestetyków wziewnych podczas pogłębiania znieczulenia; są to hamowanie czynności układu krążenia i (lub) oddechowego u pacjentów oddychających samodzielnie oraz niedociśnienie u pacjentów wentylowanych, u których w późnym stadium może wystąpić hipoksja i hiperkapnia.

W przypadku przedawkowania lub objawów mogących wskazywać na przedawkowanie należy: przerwać podawanie izofluranu, zapewnić drożność dróg oddechowych i rozpocząć wentylowanie pacjenta czystym tlenem, metodą kontrolowaną lub wspomaganą. Utrzymywać właściwe parametry hemodynamiczne i stosować leczenie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki do znieczulenia ogólnego; 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  $pCO_2$ , 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 lek 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 (1:200000) 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 metylo-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 wydechowym; około 0,17 % izofluranu pobieranego przez tkanki jest metabolizowane. Głównym metabolitem jest kwas trójfluorooctowy. Średnie stężenie nieorganicznego fluorku w osoczu pacjentów, którym podano izofluran, wynosi od 3 do 4  $\mu\text{mol/l}$  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, zaleca się zmniejszenie dawki; patrz też pkt 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 nieznane, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera substancji pomocniczych.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z oranżowego szkła, zamknięte zakrętką z PP z wkładką z LDPE lub zakrętką z żywicy fenolowej z wkładką z LDPE.

Zawartość płynu w butelce 100 ml lub 250 ml.

Opakowanie zewnętrzne zawiera 1 lub 6 butelek po 100 ml lub 1 lub 6 butelek po 250 ml.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 CO<sub>2</sub>, należy go wymienić przed rozpoczęciem znieczulenia izofluranem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

9616

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

22/10/2002 r./24.09.2008.

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

20.07.2009