

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ANESTERAN lichid pentru vapori de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

100 ml lichid pentru vapori de inhalat conțin isofluran 100 ml.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lichid pentru vapori de inhalat
Lichid incolor, cu aspect limpede

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Inducția și menținerea anesteziei generale

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrarea isofluranului trebuie utilizate vaporizatoare calibrate special pentru isofluran, pentru a se putea doza cu exactitate concentrația de anestezic eliberat.

Valorile concentrației alveolare minime (CAM) pentru isofluran variază în funcție de vârstă.

În tabelul de mai jos sunt prezentate valorile medii ale CAM pentru diferite grupe de vârstă:

Vârsta	Valori medii ale CAM în oxigen 100%	70% N ₂ O
0 - 1 lună	1,60 %	
1 - 6 luni	1,87 %	
6 - 12 luni	1,80 %	
1 - 5 ani	1,60 %	
26 ± 4 ani	1,28 %	0,56%
44 ± 7 ani	1,15 %	0,50%
64 ± 5 ani	1,05%	0,37%

Premedicația

Medicamentele utilizate pentru premedicație trebuie alese pentru fiecare pacient în parte, avându-se în vedere efectul de deprimare respiratorie al isofluranului. Utilizarea medicamentelor anticolinergice este opțională, însă poate fi necesară în cazul inducerii anesteziei pe cale inhalatorie la copii și adolescenți.

Inducția

În general, se administrează un barbituric cu durată scurtă de acțiune sau alt medicament pentru inducție pe cale intravenoasă, urmat de administrarea pe cale inhalatorie a amestecului conținând isofluran. Ca alternativă se poate utiliza isofluran în amestec cu oxigen sau oxigen/oxid de azot.

Se recomandă ca inducția cu isofluran să fie inițiată la o concentrație de 0,5%. Concentrațiile de 1,5% până la 3% produc, de obicei, anestezia necesară pentru intervenția chirurgicală în 7 până la 10 minute.

Menținerea anesteziei

Anestezia necesară pentru intervenția chirurgicală poate fi menținută cu 1,0 - 2,5% isofluran în amestecuri de oxigen/oxid de azot. Poate fi necesară administrarea suplimentară a 0,5 - 1,0% isofluran, atunci când este administrat numai cu oxigen.

În cazul operației cezariene, administrarea a 0,50 - 0,75% isofluran în amestec de oxigen/oxid de azot poate fi utilizată pentru menținerea anesteziei în această procedură chirurgicală.

Dacă nu apar complicații, în cursul menținerii anesteziei presiunea arterială are tendința de a fi în relație inversă cu concentrațiile alveolare de isofluran. Scăderea accentuată a presiunii arteriale poate fi datorată profunzimii anesteziei și, în acest caz, trebuie corectată prin reducerea concentrației de isofluran inspirat.

Vârstnici

Similar altor medicamente, pentru menținerea anesteziei la pacienții vârstnici, sunt necesare, în mod obișnuit, concentrații mai mici de isofluran. Vezi valorile CAM în funcție de vârstă, menționate în tabel.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la isofluran sau la alte anestezice halogenate
- Predispoziție genetică cunoscută sau suspectată pentru hipertermie malignă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Isofluran trebuie administrat de către un medic cunoscător al farmacologiei medicamentului, specializat și cu experiență în abordarea pacienților anesteziați. Respirația spontană trebuie atent monitorizată și asistată, dacă este necesar.

Isofluran crește marcat fluxul sanguin cerebral în timpul anesteziei profunde. Poate să apară o creștere tranzitorie a presiunii lichidului cefalorahidian care este total reversibilă prin hiperventilație. Este posibil să apară mai puține efecte cerebrale postoperatorii folosind anestezia cu isofluran decât alte anestezii comparabile.

Similar oricărui anestezic halogenat, isofluranul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu hipertensiune intracraniană. La aceștia poate fi necesară hiperventilația.

Deoarece gradul anesteziei cu isofluran poate fi modificat rapid și ușor, trebuie utilizate numai vaporizoare care sunt calibrate să elibereze cu exactitate concentrațiile și debitul necesare sau trebuie utilizate tehnici în timpul cărora se pot monitoriza concentrațiile inspirate sau expirate. Gradul hipotensiunii arteriale și al deprimării respiratorii poate furniza unele informații despre profunzimea anesteziei.

În timpul chiuretajului uterin, s-a observat o creștere a pierderii de sânge comparativ cu cea observată în cazul utilizării halotanului.

S-au raportat cazuri izolate de creștere a concentrației carboxihemoglobinei în cazul utilizării anestezicelor inhalatorii halogenate cu radical – CF₂H (de exemplu desfluran, enfluran și isofluran). Nu se produc concentrații semnificative de monoxid de carbon în prezența unui absorbant hidratat normal. Trebuie respectate instrucțiunile producătorului pentru absorbantii CO₂.

Datele clinice demonstrează faptul că isofluranul poate determina leziuni hepatice manifestate prin creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice până la necroză hepatică cu evoluție

fatală, în cazuri foarte rare. S-a raportat că expunerea anterioară la anestezice cu administrare inhalatorie de tipul derivați halogenați ai hidrocarburilor, în special dacă aceasta s-a produs într-un interval mai mic de 3 luni, poate crește riscul de producere a leziunilor hepatice.

Indiferent de anestezicul utilizat, pentru a evita ischemia miocardică la pacienții cu afecțiuni coronariene, este importantă menținerea unei hemodinamici normale.

Acțiunea relaxantelor antidepolarizante este potențată marcat de isofluran. Isofluranul poate determina hipertermie malignă. Dacă aceasta apare, tratamentul constă în întreruperea administrării isofluranului, administrarea intravenoasă de dantrolen, precum și instituirea tratamentului simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Similar altor anestezice generale, isofluranul poate determina scăderea ușoară a funcției intelectuale timp de 2 până la 3 zile după anestezie și poate produce modificări minore ale dispoziției care pot persista până la 6 zile după anestezie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Isofluranul potențează marcat acțiunea tuturor miorelaxantelor utilizate uzual, efectul fiind mai accentuat în cazul curarizantelor antidepolarizante. Ca urmare, în cazul administrării concomitente, trebuie ajustată doza de miorelaxant.

Neostigmina antagonizează efectele curarizantelor antidepolarizante, însă nu influențează proprietățile miorelaxante ale isofluranului. Toate miorelaxantele utilizate uzual sunt compatibile cu isofluran.

Teste de laborator

S-a observat creșterea tranzitorie a retenției de bromsulfontaleină (BSP), a glicemiei și a concentrației plasmatică a creatininei, cu scăderea ureei sangvine, colesterolemiei și a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Au fost efectuate studii la animale privind efectele expunerii repetate la concentrații anestezice de isofluran, asupra capacității de reproducere. Studiile efectuate la șobolani nu au evidențiat efecte asupra potențialului fertil, sarcinii sau nașterii și nici asupra supraviețuirii puilor. Nu există dovezi privind potențialul teratogen. Studii asemănătoare efectuate la iepuri au evidențiat rezultate negative similare. Relevanța acestor studii la om nu este cunoscută.

Deoarece nu există date suficiente privind utilizarea isofluranului la gravide, siguranța administrării medicamentului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. În timpul avortului provocat, pierderile de sânge au fost comparabile în cazul utilizării isofluran și a altor anestezice inhalatorii.

Utilizarea în operația cezariană

S-a demonstrat că isofluranul în concentrație de până la 0,75% este eficace și sigur în menținerea anesteziei în cazul operației cezariene. Nu s-a raportat nicio reacție adversă la mamă sau la nou-născut ca urmare a administrării isofluranului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă isofluranul se excretă în laptele uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse consecutive administrării isofluranului sunt, în general, dependente de doză, apar ca urmare a prelungirii efectelor farmaco-fiziologice și includ deprimare respiratorie, hipotensiune

arterială și aritmii.

În perioada postoperatorie s-au observat frisoane, greață, vărsături și ileus.

Similar altor anestezice generale, s-au observat creșteri tranzitorii ale numărului leucocitelor, chiar și în absența stresului chirurgical.

Isofluranul potențează efectul miorelaxant al tuturor curarizantelor, mai ales al curarizantelor antidepolarizante și CAM (concentrația alveolară minimă) este redusă prin administrarea concomitentă la adult, a N₂O.

În cazuri foarte rare, s-a raportat că isofluranul poate determina leziuni hepatice cu creșterea moderată a enzimelor hepatice până la necroză hepatică letală.

Hipertermia malignă

La persoanele susceptibile, anestezia cu isofluran poate declanșa o stare de hipermetabolism la nivelul mușchilor scheletici, care determină creșterea cererii de oxigen și sindromul clinic cunoscut sub numele de hipertermie malignă. Sindromul include elemente nespecifice cum sunt rigiditate musculară, tahicardie, tahipnee, cianoză, aritmie și tensiune arterială oscilantă (trebuie notat, de asemenea, că multe dintre aceste semne nespecifice pot apare în anestezia ușoară, hipoxia acută, etc.). Creșterea metabolismului total se poate manifesta prin creșterea temperaturii (poate crește rapid la început sau mai târziu în unele cazuri, însă, de obicei, nu este primul semn de creștere a metabolismului) și prin creșterea utilizării sistemului de absorbție a CO₂ (recipient fierbinte). Pot scădea PaO₂ și pH-ul și pot apare hiperpotasemie și deficit bazic. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului care a declanșat simptomatologia (în acest caz, isofluran), administrarea intravenoasă de dantrolen sodic și instituirea terapiei de susținere. Terapia de susținere constă în eforturi susținute de restabilire a temperaturii normale, susținerea funcțiilor respiratorie și circulatorie și echilibrare acido-bazică și volemică (consultați informațiile privind prescrierea dantrolen sodic intravenos). Tardiv poate să apară insuficiența renală și trebuie susținută, dacă este posibil, diureza.

Utilizarea anesteziilor inhalatorii a fost asociată în cazuri foarte rare cu creșteri ale potasemiei care au determinat aritmii cardiace și deces la copii, postoperator. Aceste constatări au fost făcute în cazul pacienților cu afecțiuni neuromusculare, îndeosebi distrofia musculară Duchenne, atât forma latentă cât și cea evidentă clinic. În majoritatea acestor cazuri a fost utilizat suxametoniu. Acești pacienți au prezentat semne de afectare musculară însoțită de creștere a concentrațiilor plasmatiche de creatinkinază și mioglobulinurie. Acești pacienți NU au prezentat creșterea consumului de oxigen sau producerii de dioxid de carbon sau semnele clasice ale hipertermiei maligne, cum sunt rigiditate musculară, creștere rapidă a temperaturii. Se recomandă tratamentul prompt al hiperpotasemiei și aritmiilor cardiace. Este indicată, de asemenea, evaluarea ulterioară a afecțiunii neuromusculare latente.

Au fost raportate cazuri rare de reacții de hipersensibilitate (inclusiv dermatită de contact, erupții cutanate tranzitorii, dispnee, wheezing, disconfort toracic, edem facial sau reacții anafilactice), mai ales în cazul expunerii profesionale, timp îndelungat la anestezicele inhalatorii, inclusiv la isofluran. Prezența acestor reacții a fost confirmată de teste clinice (de exemplu, proba de provocare cu metacolină). Etiologia reacțiilor anafilactice produse pe durata expunerii la anestezice inhalatorii este necunoscută, deoarece se utilizează concomitent mai multe medicamente, multe dintre acestea fiind cunoscute că pot determina astfel de reacții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Similar altor anestezice halogenate, s-au observat hipotensiune arterială și deprimare respiratorie. În cazul supradozajului, trebuie luate următoarele măsuri: întreruperea administrării medicamentului, monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și respirației, asigurarea permeabilității căilor respiratorii și ventilație asistată, controlată, cu oxigen pur, măsuri de susținere pentru corectarea hipotensiunii arteriale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice generale, derivați halogenați ai hidrocarburilor, codul ATC: N01AB06

Inducția și, în special, revenirea din anestezie sunt rapide. Deși o ușoară iritație poate limita viteza de apariție a inducției, secrețiile salivară și traheobronșică nu sunt stimulate excesiv. Reflexele faringiene și laringiene sunt diminuate rapid. Profunzimea anesteziei se modifică rapid în cazul utilizării isofluranului. Ritmul cardiac nu se modifică. Deprimarea respirației spontane progresează pe măsură ce profunzimea anesteziei se accentuează și, ca urmare, trebuie monitorizată cu atenție.

Pe parcursul inducției se produce o scădere a tensiunii arteriale, care revine spre normal odată cu stimularea chirurgicală.

Presiunea arterială are tendința de scădere în timpul menținerii anesteziei, în relație directă cu profunzimea anesteziei, datorită vasodilatației periferice, însă ritmul cardiac rămâne stabil. În cazul respirației controlate și a unei valori normale a PaCO₂, debitul cardiac are tendința de a se menține, indiferent dacă profunzimea anesteziei se accentuează, în principal prin creșterea frecvenței cardiace care compensează reducerea volumului sistolic. În cazul respirației spontane, hipercapnia rezultată poate produce creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac peste valorile din starea de veghe.

Fluxul sanguin cerebral rămâne nemodificat pe parcursul fazelor inițiale anesteziei cu isofluran, dar are tendința să crească odată cu profunzimea anesteziei. Creșterea presiunii lichidului cefalorahidian poate fi prevenită sau readusă la normal prin hiperventilarea pacientului înaintea sau pe parcursul anesteziei.

În cazul utilizării isofluranului, modificările electroencefalografice și convulsiile sunt foarte rare. În general, isofluranul produce un traseu EEG similar cu cel observat în cazul altor anestezice volatile.

Isofluran pare să sensibilizeze miocardul la adrenalina într-o măsură mai mică decât enfluranul. Date limitate sugerează că administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:200000 în doze de până la 50 ml la pacienți anesteziați cu isofluran, nu determină aritmii ventriculare.

Relaxarea musculară obținută la nivele anestezice obișnuite poate fi adecvată pentru unele intervenții chirurgicale pe abdomen, însă, în cazul în care este necesară obținerea unei relaxări mai mari, pot fi utilizate doze mici de miorelaxante administrate intravenos.

Isofluranul poate fi utilizat pentru inducția și menținerea anesteziei generale. Nu sunt disponibile date adecvate pentru a stabili alte indicații în obstetrică, decât operația cezariană.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Din punct de vedere chimic, isofluranul este eter 1-cloro-2, 2, 2-trifluoroetil difluorometil și greutatea moleculară este 184,5.

Constante fizice

Punct de fierbere la 760 mmHg ~ 48°C

Coeficienți de partiție la 37°C:

Apă/gaz	0,61
Sânge/gaz	1,43
Ulei/gaz	90,80

Isofluranul este metabolizat în mică măsură. În perioada postoperatorie, doar 0,17% din isofluranul administrat se regăsește ca metaboliți urinari. Concentrațiile plasmatiche maxime ale fluorului anorganic sunt, în medie, mai mici de 5 micromoli/l și apar la aproximativ 4 ore după anestezie, revenind la valorile normale în decurs de 24 de ore. Nu s-au raportat semne de afectare renală după administrarea de isofluran.

S-a constatat că metaboliții cunoscuți ai isofluranului sunt fie netoxici, fie au o concentrație prea mică pentru a determina tulburări.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

S-a raportat că isofluranul interacționează cu absorbantii uscați de dioxid de carbon și formează monoxid de carbon. În scopul minimalizării riscului de formare a monoxidului de carbon în circuitele respiratorii cu recirculare, cât și a posibilității creșterii concentrației de carboxihemoglobină, absorbantii de dioxid de carbon nu trebuie lăsați să se usuce.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani - după ambalarea pentru comercializare

5 zile - după prima deschidere a flaconului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, prevăzut cu adaptor/inel pentru vaporizare din PP și închis cu capac cu filet din PP, prevăzut cu peliculă/insertie din PEJD și PEID și inel de etanșare din PEJD, conținând 100 ml lichid pentru vapori de inhalat

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Trebuie utilizate vaporizatoare calibrate special pentru isofluran, astfel încât concentrația anesteziului administrat să poată fi măsurată cu exactitate.

Se recomandă ca vaporii de isofluran sau alt anestezic volatil să fie eliminați eficient din blocul operator.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni, 075100, jud. Ilfov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12454/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 octombrie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .