

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Forane, 100%, płyn do sporządzania inhalacji parowej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Izofluran (*Isofluranum*) 100%.

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

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do sporządzania inhalacji parowej

### 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

W tabeli poniżej podano wartości minimalnego stężenia pęcherzykowego (ang. minimal alveolar concentration, MAC) izofluranu w zależności od wieku pacjenta.

<b>DOROŚLI</b>		
<b>Wiek</b>	<b>Średnia wartość MAC w 100% tlenie</b>	<b>70% N<sub>2</sub>O</b>
26 ± 4 lata	1,28%	0,56%
44 ± 7 lat	1,15%	0,50%
64 ± 5 lat	1,05%	0,37%

<b>DZIECI</b>	
<b>Wiek</b>	<b>Średnia wartość MAC w 100% tlenie</b>
Noworodki urodzone przedwcześnie przed upływem 32 tyg. ciąży	1,28%
Noworodki urodzone przedwcześnie w 32.-37. tyg. ciąży	1,41%
0 – 1 miesiąc	1,60%
1 – 6 miesięcy	1,87%
6 – 12 miesięcy	1,80%
1 – 5 lat	1,60%

#### *Premedykacja*

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy dobierać indywidualnie dla poszczególnych pacjentów, pamiętając o depresyjnym działaniu izofluranu na układ oddechowy. Podawanie leków przeciwcholinergicznym jest kwestią wyboru, ale może być wskazane w przypadku indukcji wziewnej u dzieci.

#### *Indukcja znieczulenia*

Na ogół podaje się krótko działającą pochodną kwasu barbiturowego lub inny lek indukujący podawany dożylnie, a następnie do oddychania mieszaninę izofluranu z tlenem lub z mieszaniną tlenu z podtlenkiem 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.

#### *Indukcja znieczulenia u niemowląt i dzieci*

U niemowląt i dzieci nie zaleca się stosowania izofluranu jako wziewnego leku indukującego ze względu na możliwość wystąpienia kaszlu, wstrzymania oddechu, desaturacji, zwiększenia wydzielin i skurczu krtani (patrz punkt 4.4).

#### *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.

Informowano o wydłużeniu odstępu QT, związanego z *torsade de pointes* (w sporadycznych przypadkach powodującego zgon). Należy zachować ostrożność podając izofluran pacjentom z ryzykiem wydłużenia odstępu QT.

Należy zachować ostrożność stosując znieczulenie ogólne, w tym izofluranem, u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi.

Izofluran, podobnie jak inne wziewne leki do znieczulenia ogólnego działa zwiotczająco na mięsień macicy i może zwiększać ryzyko krwawienia z macicy. Decyzja o zastosowaniu izofluranu do znieczulenia w zabiegach położniczych powinna opierać się na ocenie stanu klinicznego pacjentki. W operacjach położniczych należy stosować najmniejsze możliwe stężenia izofluranu.

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania fluorowanych wziewnych leków do znieczulenia ogólnego (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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>, szczególnie zawierający wodorotlenek potasu (np. Baralyme). Jeśli lekarz anestezjolog podejrzewa, że pochłaniacz CO<sub>2</sub> 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.

### ***Ogólne***

Jak wszystkie inne silnie działające wziewne leki do znieczulenia ogólnego, izofluran może być podawany wyłącznie w oddziałach szpitalnych wyposażonych w odpowiedni sprzęt anestetyczny 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 wszystkich powszechnie stosowanych leków zwiotczających mięśnie. Działanie to jest szczególnie wyraźnie zaznaczone w przypadku 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 do 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 noworodków, niemowląt i 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.). Może dojść do zmniejszenia wartości  $pO_2$  i pH oraz występowania hiperkaliemii (nadmiaru potasu we krwi) i niedoboru zasad. Po wprowadzeniu leku do obrotu informowano o przypadkach hipertermii złośliwej, niekiedy powodującej zgon.

Leczenie 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, wspomaganii 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.

#### Zwiększenie stężenia potasu w okresie pooperacyjnym

Stosowanie wziewnych leków znieczulających wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, 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. Jednoczesne zastosowanie sukcyńlocholiny 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 mioglobiniurię. 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*

Jednoczesne stosowanie sukcyńlocholinyl z wziewnymi środkami znieczulenia ogólnego wiązano z rzadkimi przypadkami zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało w okresie pooperacyjnym zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci.

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

Nieselektywne inhibitory MAO: ryzyko przełomu nadciśnieniowego podczas operacji. Zaleca się przerwać leczenie 15 dni przed operacją.

*Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania*

Produkty lecznicze i związki chemiczne zwiększające aktywność izoenzymu CYP2E1 cytochromu P450, takie jak izoniazyd i alkohol, mogą zwiększać metabolizm izofluranu i powodować znaczne zwiększenie stężeń fluorków w osoczu.

Podanie izofluranu z izoniazydem może zwiększyć ryzyko nasilenia działania hepatotoksycznego.

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 dożyłowym: 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  $\beta$ -adrenolityczne mogą zmniejszać reakcje kompensacyjne serca i naczyń krwionośnych.

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 wziewnymi 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 wszystkich powszechnie stosowanych leków zwiotczających mięśnie. Działanie to jest szczególnie wyraźnie zaznaczone w przypadku niedepolaryzujących leków zwiotczających. 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 N<sub>2</sub>O (patrz punkt 4.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak lub ograniczona liczba danych dotyczących stosowania izofluranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). 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 4.4).

W opublikowanych badaniach prowadzonych na zwierzętach dotyczących niektórych leków znieczulenia ogólnego/sedacyjnych informowano o działaniach niepożądanych na rozwój mózgu we wczesnym okresie życia (patrz punkt 5.3).

##### 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**

Pacjentów należy poinformować, że zdolność wykonywania czynności wymagających sprawności intelektualnej, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być ograniczona przez 2 – 4 dni po znieczuleniu izofluranem. Jak w przypadku stosowania innych leków znieczulających, niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą się utrzymywać nawet do 6 dni po podaniu (patrz punkt 4.4).

#### **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, hiperkaliemię, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, mioglobinurię, reakcje anafilaktyczne i niepożądane działanie na wątrobę (patrz punkty 4.4 i 4.8). W okresie pooperacyjnym obserwowano dreszcze, nudności, wymioty, niedrożność jelit, pobudzenie i majaczenie (delirium).

Zatrzymanie pracy serca obserwowano po zastosowaniu wziewnych środków 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. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych i dlatego jest „nieznana”.

<b>Tabelaryczne zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Karboksyhemoglobinemia <sup>2</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup> Nadwrażliwość <sup>1</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Hiperkaliemia <sup>2</sup> Zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Pobudzenie Majaczenie Zmiana nastroju <sup>5</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Zaburzenie sprawności intelektualnej <sup>4</sup> Zmiany encefalograficzne Drgawki
Zaburzenia serca	Nieznana	Zaburzenia rytmu serca Bradykardia Zatrzymanie pracy serca Zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT) Tachykardia <i>Torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie tętnicze <sup>2</sup> Krwotok <sup>3</sup>
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Skurcz oskrzeli <sup>2</sup> Duszność <sup>1</sup> Świszczący oddech <sup>1</sup> Depresja oddechowa <sup>2</sup> Skurcz krtani <sup>2</sup>



Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Niedrożność jelit Wymioty Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Martwica wątroby <sup>2</sup>  Uszkodzenie wątrobowokomórkowe <sup>2</sup> Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Obrzęk twarzy <sup>1</sup> Kontaktowe zapalenie skóry <sup>1</sup> Wysypka <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup> Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej <sup>1</sup> Dreszcze
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie liczby białych krwinek <sup>1</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>2</sup> Zwiększenie stężenia fluoru nieorganicznego <sup>1</sup> Nieprawidłowy zapis EEG Zmniejszenie stężenia cholesterolu w surowicy Zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Mioglobinuria Rabdomioliza

<sup>1</sup> Patrz punkt 4.8 (c)

<sup>2</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>3</sup> U pacjentek poddawanych zabiegowi wywołanego poronienia. Izofluran działa zwiotczająco na mięsień macicy i dlatego może zwiększać ryzyko krwawienia z macicy (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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

<sup>5</sup> Niewielkie zmiany nastroju i objawy mogą utrzymywać się nawet przez 6 dni po podaniu (patrz punkt 4.4).

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

Obserwowano zwiększenie stężenia bilirubiny, glukozy i kreatyniny we krwi wraz ze zmniejszeniem stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) oraz stężeń cholesterolu i fosfatazy zasadowej w surowicy. Jak w przypadku stosowania wszystkich innych leków do znieczulenia ogólnego stwierdzano przemijające zwiększenie liczby białych krwinek nawet przy braku stresu będącego wynikiem zabiegu chirurgicznego.

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

Rzadko zgłaszano reakcje nadwrażliwości (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  $\mu\text{mol/l}$  w jednym z badań) mógł działać nefrotoksycznie, ponieważ stężenia te są znacznie poniżej poziomu progowego, który może powodować takie działanie.

### **d. Dzieci i młodzież**

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. 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 (patrz punkt 4.4).

## Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się mniejsze stężenia izofluranu do podtrzymania znieczulenia umożliwiające przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (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

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania lub podejrzenia przedawkowania, należy zapewnić drożność dróg oddechowych i rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację czystym tlenem.

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:

Ciężar cząsteczkowy	184,5
Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 760 mm Hg	48,5°C
Współczynnik załamania $n_D^{20}$	1,2990 – 1,3005
Ciężar 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
kręwa/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. Choć lekko drażniący zapach może zmniejszać szybkość indukcji, to nie obserwuje się nadmiernego wytwarzania śliny i wydzieliny tchawiczo-oskrzelowej. Odruchy gardłowy i krtaniowy szybko ulegają stłumieniu. 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 pogłębienia 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. 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.

#### *Dzieci*

W niektórych opublikowanych badaniach u dzieci zaobserwowano deficyty poznawcze po wielokrotnym lub wydłużonym narażeniu na leki znieczulenia ogólnego we wczesnym okresie życia. Badania te mają znaczne ograniczenia i nie jest oczywiste, czy zaobserwowane działania są wynikiem podania leku znieczulenia ogólnego/sedacyjnego lub innych czynników, takich jak zabieg chirurgiczny czy choroba podstawowa. Ponadto nowsze opublikowane badania rejestrowe nie potwierdziły tych wyników.

W opublikowanych badaniach niektórych leków znieczulenia ogólnego/sedacyjnych prowadzonych na zwierzętach informowano o działaniach niepożądanych na rozwój mózgu we wczesnym okresie życia (patrz punkt 5.3).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Izofluran podlega stosunkowo niewielkim przemianom metabolicznym w organizmie człowieka. W okresie pooperacyjnym zaledwie 0,17% podanej dawki izofluranu jest wydalane 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.

Opublikowane wyniki badań u ciężarnych i młodych zwierząt sugerują, że zastosowanie przez okres dłuższy niż 3 godziny leków znieczulenia ogólnego i sedacyjnych, które blokują receptory NMDA i (lub) potęgują aktywność GABA w okresie szybkiego wzrostu mózgu lub synaptogenezy może powodować utratę komórek neuronalnych i oligodendrocytów w rozwijającym się mózgu oraz zmiany w morfologii synaps i neurogenezie. Badaniami tymi objęto leki znieczulenia ogólnego należące do różnych klas. Nie ustalono jak dotąd klinicznego znaczenia tych wyników nieklinicznych (patrz punkt 5.1, *Dzieci*).

## **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**

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 w tekturowym pudełku.

### **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**

AbbVie Polska 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.1990  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.06.2013

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

11/2018