

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FORANE 100 ml para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100 ml tekočine vsebuje 100 ml izoflurana.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina

Zdravilo Forane je inhalacijski anestetik nekoliko ostrega etrskega vonja. Je prozorna, hlapljiva tekočina brez aditivov in stabilizatorjev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Forane je kot inhalacijski anestetik indicirano za splošno anestezijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vrednosti minimalne alveolarne koncentracije (MAK) za izofluran se s starostjo spreminjajo. Spodnja preglednica prikazuje povprečne vrednosti MAK za različne starostne skupine.

ODRASLI		
Starost	Povprečna vrednost MAK v 100 % kisiku	70 % N₂O
26 ± 4 years	1.28%	0.56%
44 ± 7 years	1.15%	0.50%
64 ± 5 years	1.05%	0.37%
PEDIATRIČNA POPULACIJA		
Starost	Povprečna vrednost MAK v 100 % kisiku	
Nedonošenčki < 32 tednov gestacijske starosti	1.28%	
Nedonošenčki od 32 do 37 tednov gestacijske starosti	1.41%	
0-1 month	1.60%	
1-6 months	1.87%	
6-12 months	1.80%	
1-5 years	1.60%	

Premedikacija: Zdravila za premedikacijo je treba izbrati za vsakega bolnika posebej in pri tem upoštevati depresivni učinek izoflurana na dihanje. Uporaba antiholinergičnih zdravil je stvar izbire, vendar utegne biti priporočljiva za inhalacijsko indukcijo v pediatriji.

Indukcija v pediatriji: Izofluran se pri otrocih in dojenčkih ne priporoča za uporabo kot inhalacijsko indukcijsko sredstvo zaradi pojava kašlja, zadrževanja diha, desaturacije, povečanja sekrecije in laringospazma (glejte poglavje 4.4).

Indukcija: Ponavadi se uporabi kratkodelujoč barbiturat ali drugo intravensko indukcijsko sredstvo, temu pa sledi vdihavanje zmesi izoflurana. Druga možnost je uporaba izoflurana s kisikom ali zmesjo kisika in dušikovega oksida.

Indukcijo z izofluranom je priporočljivo začeti z 0,5% koncentracijo. Koncentracija od 1,5% do 3,0% ponavadi povzroči kirurško anestezijo v 7 do 10 minutah.

Vzdrževanje: Kirurško globino anestezije je mogoče vzdrževati z 1,0% do 2,5% izofluranom v zmesi kisika/dušikovega oksida. Med uporabo s samim kisikom utegne biti potrebnega dodatnega 0,5 do 1,0% izoflurana.

Pri carskem rezu je za vzdrževanje anestezije med tem posegom primeren 0,5% do 0,75% izofluran v zmesi kisika/dušikovega oksida.

Raven arterijskega tlaka med vzdrževanjem je ob odsotnosti drugih dejavnikov za zaplete praviloma obratno sorazmerna alveolarni koncentraciji izoflurana. Čezmerno znižanje krvnega tlaka je lahko posledica globine anestezije in ga je treba v takšnih primerih odpraviti z zmanjšanjem koncentracije vdihanega izoflurana.

Starejši

Tako kot pri drugih anestetikih so tudi pri izofluranu za vzdrževanje kirurške anestezije pri starejših bolnikih ponavadi potrebne manjše koncentracije. Glejte zgoraj navedene vrednosti MAK glede na starost.

Način uporabe

Uporabljati je treba hlapilnike, posebej umerjene za uporabo z izofluranom, tako da je mogoče uporabljeno koncentracijo anestetika natančno nadzorovati.

Priporočljivo je učinkovito odstranjevanje pare tega in drugih inhalacijskih anestetikov iz predela uporabe.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za izofluran ali druge halogenirane anestetike
- znana ali možna genetska dovzetnost za maligno hipertermijo

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabljati je potrebno posebej za izofluran umerjene hlapilnike, da je koncentracija dovedenega anestetika ves čas kontrolirana. Hipotenzija in respiratorna depresija se povečujeta s poglobljanjem anestezije.

Poročali so o podaljšanju QT intervala, ki je bil v zelo redkih primerih povezan s torsade de pointes (v izjemnih primerih smrtnim). Previdnost je potrebna pri uporabi izoflurana pri bolnikih s tveganjem za podaljšanje QT intervala.

Previdnost je potrebna pri uvajanju splošne anestezije, vključno z izofluranom, pri bolnikih z mitohondrijskimi boleznimi.

Izofluran ima, tako kot drugi inhalacijski anestetiki, relaksantni učinek na maternico, s povečanim tveganjem za maternične krvavitve. Klinična presoja je potrebna, kadar se uporablja izofluran za anestezijo pri nosečnicah. Upoštevati je potrebno, da se uporabi najnižjo možno koncentracijo izoflurana pri operacijah v porodništvu (glejte poglavje 4.6).

Pri uporabi halogeniranih inhalacijskih zdravil s $-CF_2H$ skupino (npr. desfluran, enfluran in izofluran) so poročali o posamičnih primerih povečanih ravni karboksihemoglobina. Pri pravilno hidriranih absorbentih niso opazili klinično pomembnih koncentracij ogljikovega monoksida. Potrebno je natančno slediti navodilom proizvajalca CO_2 absorbentov.

Opisano je, da izofluran medsebojno deluje z osušenimi absorbenti ogljikovega dioksida, tako da nastaja ogljikov monoksid. Da bi v sistemih s povratnim dihanjem čim bolj zmanjšali nevarnost nastajanja ogljikovega monoksida in s tem možnost povečane koncentracije karboksihemoglobina, je treba preprečiti izsušitev absorbentov ogljikovega dioksida.

Poročali so o redkih primerih izredne vročine, dima in/ali nenadnega ognja v hlapilniku ob dajanju splošne anestezije z anestetiki, ki spadajo v isto skupino kot izofluran, ko so bili uporabljeni z izsušenimi absorbenti CO_2 , še posebej takšnimi, ki vsebujejo kalijev hidroksid (npr. Baralyme). Če zdravnik posumi, da je absorbent CO_2 izsušen, je treba absorbent zamenjati pred uporabo zdravila Forane. Barvni indikator večine absorbentov CO_2 se zaradi izsušitve ne spremeni nujno.

Barve, ki ni pomembno spremenjena, ne smete imeti za zagotovilo o zadostni hidraciji. Absorbente CO_2 morate redno menjati, ne glede na stanje barvnega indikatorja.

Splošno

Kot pri vseh delujočih splošnih anestetikih se lahko izofluran uporablja samo v ustrezno opremljenem prostoru za anestezijo s strani osebja, ki pozna farmakologijo učinkovine in je ustrezno usposobljeno in izkušeno za obravnavo anesteziranega bolnika.

Ker se raven anestezije z izofluranom zlahka in hitro spreminja, je treba uporabljati samo hlapilnike, ki z ustrezno natančnostjo zagotavljajo predvideni dotok, oz. načine, pri katerih je mogoče nadzirati vdihano in izdihano koncentracijo. Stopnja hipotenzije in depresije dihanja lahko do neke mere nakazujeta globino anestezije.

Poročila kažejo, da lahko izofluran povzroči okvaro jeter, ki sega od blagega prehodnega zvečanja jetrnih encimov do – v zelo redkih primerih – usodne jetrne nekroze.

Poročali so, da lahko predhodna izpostavljenost halogeniranim ogljikovodikovim anestetikom poveča možnost za okvaro jeter, zlasti če so od takšne izpostavljenosti minili manj kot 3 meseci. Ciroza, virusni hepatitis ali druga prej obstoječa bolezen jeter so lahko razlog za izbiro drugega anestetika namesto halogeniranega anestetika.

Ne glede na uporabljeni anestetik je pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo v izogib ishemije miokarda pomembno vzdrževanje normalne hemodinamike.

Izofluran znatno poveča cerebralni krvni pretok v globlji stopnji anestezije. Lahko pride do prehodnega povečanja pritiska v hrbtenjači, kar je s hiperventilacijo popolnoma reverzibilno.

Izofluran je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim intrakranialnim pritiskom. V takih primerih je lahko potrebna hiperventilacija.

Uporaba izoflurana pri hipovolemičnih, hipotenzivnih in oslabeledih bolnikih ni dobro raziskana. Pri teh bolnikih je potrebna uporaba nižjih odmerkov izoflurana.

Izofluran lahko povzroči rahel padec intelektualne funkcije 2-4 dni po anesteziji. Do 6 dni po uporabi izoflurana so lahko prisotne spremembe v razpoloženju in simptomih. To je potrebno upoštevati, če se bolnik vrne v običajne dnevne aktivnosti, vključno z vožnjo in upravljanjem s težkimi stroji (glejte poglavje 4.7).

Pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi, kot je miastenija gravis, so opazili poslabšanje živčno-mišične šibkosti. Izofluran je pri teh bolnikih potrebno uporabljati previdno.

Pri bolnikih, pri katerih se lahko razvije bronhokonstrikcija, je potrebno izofluran uporabljati previdno, ker lahko pride do bronhospazma (glejte poglavje 4.8).

Izofluran lahko povzroči respiratorno depresijo, k čemur še pripomore narkotična premedikacija ali druga zdravila, ki povzročijo respiratorno depresijo. Dihanje mora biti nadzirano in če je potrebno, asistirano (glejte poglavje 4.8).

Med indukcijo anestezije se lahko izločanje slin in traheobronhialna sekrecija povečata, kar je lahko vzrok za laringospazem, zlasti pri otrocih (glejte poglavje 4.8).

Otroci, mlajši od 2 let

Pri manjših otrocih je zaradi omejenih izkušenj pri tej skupini bolnikov potrebna previdnost pri uporabi izoflurana.

Maligna hipertermija

Pri dovzetnih bolnikih lahko anestezija z izofluranom izzove skeletno-mišično hipermetabolično stanje, kar vodi do povečane potrebe po kisiku in do kliničnega sindroma, ki je znan kot maligna hipertermija. Sindrom vključuje nespecifične znake kot je mišična rigidnost, tahikardija, tahipneja, cianoza, aritmije in nestabilni krvni pritisk (pomembno je vedeti, da se lahko nekateri od teh nespecifičnih znakov pojavijo tudi pri lažji anesteziji, akutni hipoksiji itd.). PaO₂ in pH lahko padeta in lahko se pojavita hiperkaliemija in bazični primanjkljaj.

Iz obdobja trženja zdravila so poročali o maligni hipertermiji. Nekateri primeri maligne hipertermije so se končali s smrtjo.

Zdravljenje vključuje ukinitvev sprožilnega sredstva (npr. izofluran), intravenski vnos natrijevega dantrolena in podporno zdravljenje. Tako zdravljenje vključuje vse ukrepe za povrnitev telesne temperature na normalno raven, če je indicirano tudi respiratorno podporo in podporo obtočil kot tudi uravnavanje elektrolitskega kislinско-bazičnega ravnovesja (dodatne informacije o obravnavi bolnika lahko dobite v navodilih za uporabo zdravila natrijevega dantrolena intravensko). Kasneje se lahko pojavi odpoved ledvic.

Perioperativna hiperkaliemija

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila redko povezana s povečanjem kalija v serumu, kar je povzročilo srčne aritmije in smrti pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji. Bolniki z latentnimi ali prebolelimi živčno-mišičnimi boleznimi, zlasti z Duchenne-ovo mišično distrofijo, so temu najbolj podvrženi. Sočasna uporaba sukcinilholina je bila povezana z večino, vendar ne z vsemi od teh primerov. Ti bolniki so imeli precejšnje povečanje kreatin-kinaze v serumu, v nekaterih primerih je prišlo do spremembe sestave urina z mioglobinurijo. Ti bolniki NISO imeli običajnih znakov hipertermije kot so mišična rigidnost ali hipermetabolično stanje. Priporočeno je takojšnje in učinkovito zdravljenje hiperkaliemije in aritmij. Indicirana je kasnejša ocena za latentno živčno-mišično bolezen.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije:

Sočasna uporaba sukcinilholina z inhalacijskimi anestetiki je bila redko povezana s povečanimi vrednostmi kalija v serumu, kar je vodilo do srčnih aritmij in smrti pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji.

Beta-simpatikomimetike, kot je izoprenalin, ter alfa- in beta-simpatikomimetike, kot sta adrenalin in noradrenalin, je treba med anestezijo z izofluranom uporabljati previdno zaradi potencialnega tveganja za ventrikularno aritmijo.

Neselektivni MAO inhibitorji: tveganje za krizo med operacijo. Na splošno velja priporočilo, da je treba zdravljenje prekiniti 2 tedna pred operacijo.

Kombinacije, ki potrebujejo previdnostne ukrepe pri uporabi:

Indirektno-delujoči simpatikomimetiki (amfetamini in njihovi derivati, psihostimulansi, zaviralci apetita, efedrin in njegovi derivati): tveganje za perioperativno hipertenzijo. Bolniki, pri katerih bo potreben kirurški poseg, naj prekinijo zdravljenje več dni pred posegom.

Adrenalin, subkutano ali gingivalno injiciranje: tveganje za resno ventrikularno aritmijo kot posledica povečane srčne frekvence, čeprav je miokardna občutljivost na adrenalin manjša ob uporabi izoflurana kot ob uporabi halotana.

Induktorji CYP2E1

Zdravila in snovi, ki povečajo aktivnost citokroma P450 izoencima CYP2E1, kot sta izoniazid in alkohol, lahko povečajo presnovo izoflurana in vodijo do pomembnega povečanja koncentracije fluoridov v plazmi.

Beta-blokatorji lahko prizadenejo srčno-žilne kompenzacijske reakcije.

Sočasna uporaba izoflurana in izoniazida lahko poveča tveganje za potenciranje hepatotoksičnih učinkov.

Pri bolnikih, ki so zdravljeni s kalcijevimi antagonistami, zlasti z dihidropiridinskimi derivati, lahko uporaba izoflurana vodi do znatne hipotenzije.

Ob sočasni uporabi kalcijevih antagonistov in inhalacijskih anestetikov je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivni negativni inotropni učinek.

Opioidi, benzodiazepini in druga sedativna zdravila so povezani z respiratorno depresijo, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z izofluranom.

Delovanje vseh pogosto uporabljenih mišičnih relaksantov je znatno povečano z izofluranom, učinek je najbolj izrazit z nedepolarizirajočimi učinkovinami. Neostigmin ima učinek na ne-depolarizirajoče relaksante, nima pa učinka na relaksacijsko delovanje samega izoflurana.

Ob sočasni uporabi N₂O pri odraslih se zmanjša minimalna alveolarna koncentracija (MAC) (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi izoflurana pri nosečnicah obstajajo le omejeni podatki ali jih sploh ni. Izofluran se lahko uporablja v času nosečnosti le v primeru, ko koristi pretehtajo potencialno tveganje (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri carskem rezu

Izofluran se v koncentracijah do 0,75 % uporablja za vrževanje anestezije med carskim rezom (glejte poglavje 4.2).

Dojenje

Ni znano ali se izofluran ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh. Ker se mnoga zdravila izločajo v materino mleko, je potrebna previdnost pri dajanju izoflurana ženskam, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba povedati, da je izvedba aktivnosti, ki zahtevajo mentalno pozornost, kot je vožnja in upravljanje z nevarnimi stroji, lahko motena 2 do 4 dni po anesteziji z izofluranom. Kot pri drugih anestetikih lahko spremembe v obnašanju in intelektualni funkciji trajajo do 6 dni po uporabi izoflurana. To je potrebno upoštevati, kadar se bolniki vrnejo v redne dnevne aktivnosti, vključno z vožnjo in upravljanjem s stroji (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so povezani z uporabo izoflurana, so pri običajnem odmerku logični podaljšek njegovega farmakofiziološkega delovanja in vključujejo depresijo dihanja, hipotenzijo in aritmije. Potencialni resni neželeni učinki vključujejo maligno hipertermijo, hiperkaliemijo, povišano koncentracijo kreatin-kinaze v krvi in mioglobinurijo, anafilaktične reakcije in jetrne neželene učinke (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Pri uporabi splošnih inhalacijskih anestetikov vključno z izofluranom so opazili tudi srčni zastoj.

b. Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja. Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče izračunati, zato je navedeno "ni znana".		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Ni znana	Karboksihemoglobinemija ²
Bolezni imunskega sistema	Ni znana Ni znana	Anafilaktične reakcije ¹ Preobčutljivost ¹
Presnovne in prehranske motnje	Ni znana Ni znana	Hiperkaliemija ² Povečanje krvnega sladkorja ¹
Psihiatrične motnje	Ni znana Ni znana Ni znana	Agitacija Delirij Spremembe razpoloženja ⁵
Bolezni živčevja	Ni znana Ni znana	Konvulzije Mentalne motnje ⁴
Srčne bolezni	Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana	Aritmije Bradikardija Srčni zastoj Podaljšanje QT-interval ⁶ Tahikardija Torsade de pointes
Žilne bolezni	Ni znana Ni znana	Hipotenzija ² Hemoragija ³
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana	Bronhospazem ² Dispneja ¹ Piskanje ¹ Depresija dihanja ² Laringospazem ²
Bolezni prebavil	Ni znana	Ileus

	Ni znana Ni znana	Bruhanje Navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Ni znana Ni znana Ni znana	Jetrna nekroza ² Poškodbe jetrnih celic ² Povečan bilirubin v krvi
Bolezni kože in podkožja	Ni znana Ni znana Ni znana	Otekanje obraza ¹ Kontaktni dermatitis ¹ Izpuščaji ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Ni znana Ni znana	Mioglobinurija Rabdomioliza
Bolezni sečil	Ni znana Ni znana	Povečan kreatinin v krvi ¹ Znižana sečnina v krvi ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Ni znana Ni znana Ni znana	Maligna hipertermija ² Neugodje v prsih ¹ Mrzlica
Preiskave	Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana Ni znana	Povečano število levkocitov ¹ Povišani jetrni encimi ² Povišani fluoridi ¹ Nenormalni elektroencefalogram Znižan krvni holesterol ¹ Znižana alkalna fosfataza v krvi ¹ Povečana koncentracija kreatinin- kinaze v krvi

¹Glejte 4.8 (c)

²Glejte 4.4

³Pri nosečnicah. Glejte 4.4.

⁴Lahko povzroči rahlo zmanjšanje intelektualne funkcije 2 do 4 dni po anesteziji. Glejte 4.4.

⁵Manjše spremembe v razpoloženju in simptomi lahko trajajo do 6 dni. Glejte 4.4.

⁶Poročali so o podaljšanju QT-intervalov v povezavi s Torsade de pointes (v izjemnih primerih s smrtnim izidom).

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Poročila kažejo, da lahko izofluran povzroči okvaro jeter, ki sega od blagega prehodnega zvečanja jetrnih encimov do – v zelo redkih primerih – usodne jetrne nekroze (glejte poglavje 4.4).

Opazili so prehodno povečanje bilirubina v krvi, glukoze v krvi in kreatinina v serumu z znižanjem dušika sečnine v krvi (BUN – blood urea nitrogen), holesterola v serumu in alkalne fosfataze. Prehoden porast levkocitov so opazili celo v odsotnosti operacijskega stresa.

Zabeležena so redka poročila o preobčutljivosti (med drugim o kontaktnem dermatitisu, izpuščaju, dispneji, piskajočem dihanju, nelagodju v prsih, otekanju obraza ali anafilaktični reakciji), zlasti v povezavi z dolgotrajno poklicno izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom, vključno z izofluranom. Te reakcije so bile potrjene s kliničnim testiranjem (npr. provokacija z metaholinom).

Vendar etiologija anafilaktičnih reakcij med izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom ni jasna, saj gre za sočasno izpostavljenost več zdravilom, od katerih je za številna znano, da povzročajo takšne reakcije.

Med in po anesteziji z izofluranom se pojavi minimalen porast neorganskega fluorida v serumu zaradi biološke razgradnje učinkovine. Zelo nenavadno bi bilo, da bi nizka opažena koncentracija neorganskega fluorida v serumu povzročila toksičnost za ledvice, saj je ta koncentracija daleč pod mejo za renalno toksičnost.

d. Pediatrična populacija

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila povezana z redkim povečanjem kalija v serumu, kar je povzročilo srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji (glejte poglavje 4.4).

Med indukcijo anestezije se lahko poveča izločanje slin in traheobronhialna sekrecija, kar je lahko vzrok za laringospazem (glejte poglavje 4.4).

e. Druga posebna populacija

Živčno-mišične bolezni: Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila povezana z redkim povečanjem kalija v serumu, kar je povzročilo srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji. Bolniki z latentnimi ali prebolelimi živčno-mišičnimi boleznimi, zlasti z Duchenne-ovo mišično distrofijo, so temu najbolj podvrženi. Priporočeno je takojšnje in učinkovito zdravljenje hiperkaliemije in aritmij. Indicirana je kasnejša ocena za latentno živčnomišično bolezen (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prenehati z uporabo zdravila, vzpostaviti proste dihalne poti in začeti asistirano ali kontrolirano predihavanje s čistim kisikom.

Opažali so hipotenzijo in respiratorno depresijo. Priporočljivo je natančno nadziranje krvnega tlaka in dihanja. Za popravo hipotenzije in respiratorne depresije zaradi čezmerno globoke anestezije utegnejo biti potrebni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki.

Oznaka ATC: N01AB06

Indukcija, še zlasti pa okrevanje sta hitra. Čeprav lahko rahlo ostri vonj omeji hitrost indukcije, se zdi, da ne spodbuja čezmernega slinjenja in traheobronhialne sekrecije. Faringealni in laringealni refleksi se hitro zmanjšata. Globina anestezije se z izofluranom hitro spremeni. Srčni ritem ostane stabilen. Ko se anestezija pogloblja, postaja spontano dihanje deprimirano, zato ga je treba natančno nadzirati.

Med indukcijo se krvni tlak zniža, a se ob kirurški stimulaciji normalizira.

Med vzdrževanjem se krvni tlak zaradi periferne vazodilatacije praviloma zniža v neposredni povezavi z globino anestezije, toda srčni ritem ostane stabilen. Pri nadzorovani ventilaciji in normalnem PaCO₂ se minutni volumen srca praviloma ohrani kljub poglobljanju anestezije, predvsem s pospešitvijo srčne frekvence. Med spontanim dihanjem lahko posledična hiperkapnija poveča srčno frekvenco in minutni volumen srca nad raven v budnem stanju.

Možganski pretok krvi se med plitvo anestezijo z izofluranom ne spremeni, s poglobljanjem anestezije pa se praviloma poveča. Povečanje tlaka cerebrospinalne tekočine je mogoče preprečiti ali odpraviti s hiperventiliranjem bolnika pred anestezijo ali med njo. Elektroencefalografske spremembe in konvulzije so ob izofluranu izredno redke.

Kaže, da izofluran senzibilizira miokard za adrenalin. Omejeni podatki nakazujejo, da pri bolnikih, anesteziranih z izofluranom, podkožna infiltracija z do 50 ml raztopine adrenalina 1:200.000 ne izzove prekatnih motenj ritma.

Mišična relaksacija lahko pri normalni globini anestezije zadošča za nekatere intraabdominalne operacije, če pa je potrebna izrazitejša relaksacija, je mogoče uporabiti majhne odmerke intravenskih mišičnih relaksantov. Izofluran izrazito potencira delovanje vseh pogosto uporabljenih mišičnih relaksantov; ta učinek je najizrazitejši pri nedepolarizirajočih relaksantih. Neostigimin odpravi učinke nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov, nima pa nobenega učinka na relaksantne lastnosti samega izoflurana. Z izofluranom so združljivi vsi običajno uporabljeni mišični relaksanti.

Izofluran lahko uporabljate za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije. Na voljo ni ustreznih podatkov za opredelitev njegovega mesta med nosečnostjo in v porodniški anesteziji, z izjemo carskega reza.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Privzem in porazdelitev izoflurana *in vivo* sta skladna z njegovim particijskim količnikom kri-plin, ki je 1,4. Indukcija, še zlasti pa okrepanje sta hitra. Alveolarna koncentracija izoflurana narašča in upada hitreje kot alveolarna koncentracija halotana. Hitrost porasta izoflurana v mešani venski krvi je podobna alveolarnemu privzemu, vendar je zaradi privzema v telesna tkiva poznejša. Med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo izofluranu in posledično večjo tkivno nasičenostjo je izpiranje zapozneno. Vendar se to *in vivo* ne odraža v MAC, ki je med anestezijo stabilna. Po izsledkih omejene študije se particijski količnik kri-plin po zaužitju hrane rahlo poveča.

MAK (minimalna alveolarna koncentracija pri človeku):

starost	100% kisik	70% N ₂ O
26 ± 4	1,28	0,56
44 ± 7	1,15	0,50
64 ± 5	1,05	0,37

Presnova

V človeškem telesu se izofluran razmeroma malo presnovi. V pooperacijskem obdobju se le 0,17% privzetega izoflurana pojavi v obliki urinskih presnovkov. Največja koncentracija fluoridnih ionov v serumu je v povprečju ponavadi manj kot 5 µmol/l; pojavi se približno štiri ure po anesteziji in se normalizira v 24 urah. Po uporabi izoflurana niso poročali o znakih okvare ledvic.

Izločanje

Izofluran se zaradi nizkega particijskega količnika kri-plin hitro izloči. Čas do spontanega dihanja po anesteziji je odvisen od globine uporabljene anestezije, drugih uporabljenih anestetikov ali opioidov ter drugih dejavnikov, vendar lahko v klinični praksi traja vsega 5 minut. Glavna pot izločanja je izločanje skozi pljuča. Študija Holadaya s sodelavci je pokazala, da se v izdihanem zraku v povprečju pojavi 95% izoflurana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih so opravili študije vpliva na sposobnost razmnoževanja po ponavljajoči izpostavljenosti anestetičnim koncentracijam izoflurana. Študije na podganah niso pokazale učinka na plodnost, brejost, kotenje ali preživetje mladičev. Dokazov o teratogenosti niso odkrili. Primerljivi poskusi na kuncih so dali podobne negativne rezultate. Pomen teh študij za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo Forane ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Opisano je, da izofluran medsebojno deluje z osušenimi absorbenti ogljikovega dioksida, tako da nastaja ogljikov monoksid. Da bi v sistemih s povratnim dihanjem čim bolj zmanjšali nevarnost nastajanja ogljikovega monoksida in s tem možnost povečane koncentracije karboksihemoglobina, je treba preprečiti izsušitev absorbentov ogljikovega dioksida (glejte poglavje 4.4).

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Odrpno vsebino zdravila Forane uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Steklenico shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s steklenico s 100 ml tekočine. Steklenica iz stekla jantarjeve barve (tipa III PhEur), z aluminijasto zaporko in s polietilenskim (LDPE) vstavkom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/95/00645/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23. 6. 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 3. 12. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2016