

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Izofluran Torrex 100 ml para za inhaliranje, tekočina
Izofluran Torrex 250 ml para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Izofluran
100 ml tekočine vsebuje 100 ml izoflurana.
250 ml tekočine vsebuje 250 ml izoflurana.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Para za inhaliranje, tekočina.

Tekočina je bistra in brezbarvna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Inhalacijski anestetik, ki se uporablja za uvajanje in vzdrževanje splošne anestezije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Izofluran Torrex ima rahlo oster vonj po etru, kar lahko omejuje hitrost uvajanja plina, vendar sta nastop anestezije in zlasti okrevanje hitra.

Za inhaliranje. Uporaba posebnega, za izofluran umerjenega inhalacijskega aparata, omogoča natančno nadzorovanje koncentracije uporabljenega anestetika.

MAC (minimalna alveolarna koncentracija), ki je standardno merilo za jakost anestetika, je 1,15 % v čistem kisiku in se zmanjša na 0,5 %, kadar se uporablja skupaj z dušikovim oksidom, pri ljudeh v srednjih letih. Obstaja povezava s starostjo: MAC je pomembno večja pri otrocih in manjša pri starejših.

<u>Starost</u>	<u>Povp. konc. v kisiku</u>	<u>Povp. konc. s 75 % N₂O</u>
Do 12 mesecev	1,60 – 1,85 %	0,49 – 0,69
1 – 5 let	1,50 – 1,60 %	0,49 – 0,67

		<u>Povp. konc. s 70 % N₂O</u>
Srednja dvajseta leta	1,25 – 1,30 %	0,49 – 0,63
Srednja štirideseta leta	1,10 – 1,20 %	0,43 – 0,57
Srednja šestdeseta leta	1,00 – 1,10 %	0,33 – 0,41

Premedikacija:

Premedikacijska zdravila moramo izbrati glede na bolnikove potrebe. Upoštevati moramo zaviralni učinek zdravila Izofluran Torrex na dihanje. Po presoji anesteziologa se lahko za zaviranje izločanja sline uporabljajo antiholinergična zdravila (npr. atropin, glikopirolat USP), vendar to lahko okrepi sicer šibek vpliv zdravila Izofluran Torrex na zvečanje srčne frekvence.

Uvajanje anestezije:

Zaradi nekoliko ostrega vonja zdravila Izofluran Torrex, je treba običajno pred inhalacijo uporabiti kratkodnelujoči barbiturat ali kateri drugi intravenski induktor, da preprečimo kašelj. Med uvajanjem anestezije z zdravilom Izofluran Torrex pri majhnih otrocih sta lahko nadležna kašelj in slinjenje. Alternativno, lahko zdravilo uporabljamo skupaj s kisikom ali z zmesjo kisika in dušikovega oksida.

Za začetek uvajanja anestezije z zdravilom Izofluran Torrex je priporočljiva 0,5 % koncentracija izoflurana. Običajno dosežemo s koncentracijami od 1,5 do 3,0 % kirurško anestezijo v 7 do 10 minutah. Med uvajanjem anestezije se zmanjša krvni tlak; vendar se ob začetku operacijskega posega ponovno stabilizira.

Vzdrževanje anestezije:

Zadovoljivo anestezijo za kirurški poseg lahko vzdržujemo z vdihavanjem od 1,0 do 2,5 % koncentracije izoflurana v zmesi kisika in 70 % dušikovega oksida. Dodatno vdihavanje zdravila Izofluran Torrex (od 0,5 do 1 %) je potrebno pri uporabi nižjih koncentracij dušikovega oksida oziroma, če uporabljamo zdravilo skupaj s kisikom ali z zmesjo kisika in zraka.

Med vzdrževanjem anestezije se, odvisno od globine anestezije, zmanjša krvni tlak. Krvni tlak je obratno sorazmeren koncentraciji zdravila Izofluran Torrex. Zmanjšanje krvnega tlaka je, ob predpostavki, da ni drugih zapletov, najverjetneje posledica periferne vazodilatacije. Srčni ritem ostane nespremenjen. Pretirano zmanjšanje krvnega tlaka je lahko posledica globine anestezije in ga lahko v tem primeru korigiramo z zmanjšanjem koncentracije vdihanega zdravila Izofluran Torrex. Pri umetno predihavanih bolnikih lahko sprožimo hipotenzijo s koncentracijo zdravila Izofluran Torrex od 2,5 do 4,0 %. Premedikacija s klonidinom bistveno zmanjša potrebno količino zdravila za vzdrževanje sprožene hipotenzije.

Okrevanje:

Ob začetku zapiranja kirurške rane lahko koncentracijo zdravila Izofluran Torrex zmanjšamo na 0,5 %, ob koncu operacije pa na 0 %, s pogojem, da je anesteziolog presodil, da so učinki živčnomišičnih blokatorjev izzveneli in bolnik ni več paraliziran.

Po ukinitvi vseh anestetikov moramo bolnika večkrat predihavati s 100 % kisikom do

popolnega okrevanja. Okrevanje po anesteziji je hitro.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za izofluran ali druge halogenirane učinkovine.

Znana nagnjenost k maligni hipertermiji ali sum nanjo (npr. bolniki z znano maligno hipertermijo po naporu ali zaradi napora, bolniki z miopatijami, kot na primer: mišične distrofije, miotonični sindromi, miopatija centralnih strženov, sindrom King-Denborough).

Zdravila Izofluran Torrex se ne sme dajati bolnikom, pri katerih sta se razvili zlatenica in/ali zvišana telesna temperatura nepojasnjene izvora, pojavili jetrna okvara ali eozinofilija po uporabi izoflurana ali drugega halogeniranega anestetika.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Izofluran Torrex močno zavira dihanje, kar se še okrepi z narkotično premedikacijo ali sočasno uporabo drugih zdravil, ki zavirajo dihanje.

Zdravilo Izofluran Torrex zvečuje možganski krvni pretok pri globji anesteziji (1,5 %), kar lahko zveča likvorski tlak. Le-tega lahko preprečimo ali zmanjšamo s hiperventilacijo bolnika pred operacijo in med njo. Podobno kot druge halogenirane anestetike, moramo tudi izofluran uporabljati zelo previdno pri bolnikih z zvečanim znotrajlobanjskim tlakom. Tudi v takih primerih je potrebna hiperventilacija.

Kot pri vseh halogeniranih anestetikih, je potrebna previdnost pri ponovni uporabi anestetika v kratkih časovnih razmakih zaradi tveganja škodljivega delovanja na jetra, katerega vzroki še niso popolnoma razjasnjeni. Za oblikovanje dokončnih priporočil glede uporabe pri ponavljajočih se anestezijah ni zadosti izkušenj.

Zdravilo Izofluran Torrex lahko reagira s suhimi adsorbenti iz ogljikovega dioksida v zaprtem anestezijskem krogotoku, pri čemer nastaja ogljikov monoksid. Vdihavanje ogljikovega monoksida lahko pri izpostavljenih bolnikih povzroči pomembno zvečano plazemsko raven karboksihemoglobina.

Karboksihemoglobin je toksičen že v majhnih koncentracijah in ga težko zaznamo s standardnimi anestezijskimi aparaturami, kot je pulzni oksimeter. Zato moramo pri bolnikih na zaprtem anestezijskem krogotoku, ki kažejo znake pomanjkanja kisika in se ne odzovejo na običajne terapevtske ukrepe, karboksihemoglobin določiti neposredno. Izvesti moramo vse previdnostne ukrepe, da preprečimo izsušitev adsorbenta z ogljikovim dioksidom.

Pri uporabi zdravila Izofluran Torrex pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter je potrebna previdnost.

Zdravilo Izofluran Torrex je močan dilatator sistemskih in koronarnih arterij. Učinek na

sistemske arterije z lahkoto nadzorujemo pri sicer zdravih pacientih. Zdravilo Izofluran Torrex se uporablja celo za indukcijo hipotenzije. Vendar pa ga moramo zaradi možnega pojava sindroma kradeža ob farmakološko pogojeni vazodilataciji (*coronary steal syndrom*) zelo previdno uporabljati pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. Še posebej so dovzetni bolniki s subendokardialno ishemijo.

Zdravilo Izofluran Torrex lahko pri otrocih spodbuja izločanje sline in traheobronhialne sluzi, vendar se faringealni in laringealni refleksi hitro zmanjšata.

Ker se globina anestezije z zdravilom Izofluran Torrex lahko in hitro spreminja, se smejo uporabljati samo anestezijski aparati, ki zagotavljajo zadosti natančno predvidljivo koncentracijo.

Stopnja hipotenzije in depresija dihanja do neke mere kažeta na globino anestezije. Z zdravilom Izofluran Torrex se lahko globina anestezije hitro spremeni. Srčni ritem ostane nespremenjen, vendar pa moramo skrbno spremljati spontano dihanje in bolnika po potrebi ustrezno umetno predihavati.

Priporočljivo je temeljito odvajanje par zdravila Izofluran Torrex in drugih inhalacijskih učinkovin iz operacijskega prostora.

Zdravilo Izofluran Torrex sme uporabljati samo anesteziolog oziroma se sme uporabljati samo ob prisotnosti anesteziologa, z ustrežno opremo za anestezijo in nujno medicinsko pomoč.

Če se pojavijo znaki maligne hipertermije, se mora ukiniti uporaba zdravila Izofluran Torrex in uvesti simptomatsko zdravljenje z intravensko uporabo dantrolena.

Uporabo inhalacijskih anestetikov so spremljali zelo redki primeri povečane koncentracije kalija v serumu, ki je pri otrocih med pooperacijskim obdobjem povzročila motnje srčnega ritma in smrt. Ta motnja je bila opisana tako pri bolnikih z latentno kot z manifestno živčnomišično boleznijo, zlasti Duchennovo mišično distrofijo. Uporaba suksametonija je bila povezana z večino teh primerov, ne pa z vsemi. Bolniki so imeli znake mišične okvare z zvišano koncentracijo kreatin-kinaze in mioglobinurijo. Ti bolniki NISO imeli običajnih znakov maligne hipertermije, kot so mišična rigidnost, hitro povišanje telesne temperature ali povečan vnos kisika in povečano nastajanje ogljikovega dioksida. Priporočljivo je takojšnje in odločno zdravljenje hiperkaliemije in motenj srčnega ritma. Indicirana je nadaljnja obravnava bolnika glede latentne živčnomišične bolezni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mišični relaksanti

Zdravilo Izofluran Torrex tvori zadostno mišično relaksacijo za nekatere trebušne operacije. Zdravilo je kompatibilno z vsemi mišičnimi relaksanti, ki se običajno uporabljajo med anestezijo in pomembno zveča njihov učinek. Zlasti zveča učinke nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov, zato jih moramo pri sočasni uporabi z

zdravilom Izofluran Torrex uporabljati v nižjih odmerkih. Mišično relaksacijo nedepolarizirajočih pripravkov lahko zmanjšamo ali prekinemo z neostigminom, ki pa ne vpliva na relaksacijo, povzročeno z zdravilom Izofluran Torrex.

Adrenalin

Uporaba adrenalina na kakršenkoli način med anestezijo z zdravilom Izofluran Torrex lahko povzroči supraventrikularne ali ventrikularne aritmije. Kadar se uporablja adrenalin, mora biti odmerek omejen na maksimalno 3 µg/kg telesne mase pri bolnikih z normalnim delovanjem srca in na manj pri bolnikih z motnjami srčnega ritma. Sočasna uporaba drugih beta simpatikomimetikov, kot so amfetamini, lahko predisponira motnje srčnega ritma. Če je možno, naj se zdravljenje z beta simpatikomimetiki prekine nekaj dni pred operacijo.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (in drugi vazodilatatorji)

Zdravilo Izofluran Torrex lahko povzroči močno hipotenzijo pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci kalcijevih kanalčkov, zlasti s tistimi dihidropiridinskega tipa. Pri bolnikih, ki so na dolgotrajni terapiji z drugimi vazodilatatorji, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (npr. kaptopril, enalapril, lisinopril) ali zaviralci α_1 receptorjev (npr. prazosin), se lahko nepričakovano pojavi hipotenzija pri uporabi katerekoli vrste anestetika.

Zaviralci monoaminoksidaze

Pokazalo se je, da zaviralci monoaminoksidaze povečajo učinek splošnih anestetikov. Če je mogoče, naj bolnik preneha z jemanjem zaviralcev monoaminoksidaze najmanj 14 dni pred načrtovanim kirurškim posegom.

Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev (beta blokatorji)

Uporaba zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev v perioperacijskem obdobju prepreči ali zmanjša vpliv izoflurana na povečanje srčnega ritma. Zato običajno zaviralci beta adrenergičnih receptorjev delujejo na srce zaščitno. Če je potrebno povečanje srčnega ritma ali vazokonstrikcija, mora anesteziolog uporabiti ustrezen simpatikomimetik. Anesteziolog mora vedno dobiti podatke o vseh zdravilih, ki jih bolnik jemlje ali jih je jemal.

Izoniazid

Izoniazid inducira presnovne encime. Bolniki, ki prejemajo izoniazid so lahko bolj dojemljivi za toksične učinke hlapnih anestetikov na jetra. Če je mogoče, naj se zdravljenje z izoniazidom prekine teden dni pred operacijo.

Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki ojačajo zaviralni učinek izoflurana na dihanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Povezava med rezultati študij na živalih in vplivom na človeka ni znana in na voljo ni dovolj podatkov za ljudi ali živali, da bi lahko ocenili tveganje za teratogenost otrok pri

ženskah, ki so prejele anestezijo z zdravilom Izofluran Torrex v nosečnosti. Uporaba zdravila Izofluran Torrex v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva.

Glede izkušenj pri živalih glejte poglavje 5.3.

V času nosečnosti se je treba izogibati uporabi vseh anestetikov, če je le mogoče. V primeru, ko se anesteziji ni mogoče izogniti, se mora zdravilo Izofluran Torrex uporabiti z ustrezno previdnostjo.

Povečuje se število podatkov in ugotovitev o uporabi zdravila Izofluran Torrex v nosečnosti in porodništvu, in o uporabi v kirurških posegih med porodom, kot je npr. carski rez. Primerna globina anestezije za carski rez se lahko vzdržuje z 0,5 do 0,75 % zdravila Izofluran Torrex v kisiku/dušikovem oksidu.

Pri bolnicah v postopku kiretaže ali drugih ginekoloških kirurških postopkih so v primerjavi z drugimi hlapnimi anestetiki (npr. halotan) opazili povečano izgubo krvi.

Če se mora zdravilo Izofluran Torrex uporabiti v obdobju dojenja, se mora po anesteziji prekiniti z dojenjem. Z dojenjem se lahko ponovno prične, ko se zdravilo izloči iz krvnega obtoka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kot pri vseh inhalacijskih splošnih anestetikih bolnik ne sme voziti ali upravljati s stroji 24 ur po anesteziji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki zdravila Izofluran Torrex, so podobni opaženim neželenim učinkom pri uporabi drugih halogeniranih anestetikov. To so: hipotenzija, depresija dihanja in aritmije.

Neželeni učinki, razdeljeni po organskih sistemih, opisani z zdravilom Izofluran Torrex, so:

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Levkocitoza (celo v odsotnosti kirurškega stresa)
Srčne bolezni	Aritmije, povečana srčna frekvenca
Žilne bolezni	Hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Depresija dihanja, bronhospazem
Bolezni prebavil	Navzeja in bruhanje v pooperacijskem obdobju. Ta dva učinka sta bila opažena le pri podobnem številu bolnikov, kot pri drugih anestetikih.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	V redkih primerih so poročali o blagih, zmernih in hudih (nekaj fatalnih) pooperacijskih motnjah delovanja jeter, kot so: zlatenica, hepatitis in nekroza jeter.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Maligna hipertermija, mrzlica

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki izoflurana povzročijo izrazito depresijo dihanja in izrazito zmanjšanje krvnega tlaka, slednje je zlasti posledica periferne vazodilatacije in manj direktne zavore srca. Če je videti, da je bil uporabljen prevelik odmerek, takoj prenehajte z uporabo zdravila, zagotovite prosto dihalno pot in predihavanje pljuč s kisikom. Vzpostavite umetno ali kontrolirano predihavanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki.
Oznaka ATC: N01AB06.

Izofluran je inhalacijski anestetik za splošno anestezijo, ki omogoča hitro uvajanje v anestezijo in tudi hitro okrevanje.

Kot vsi inhalacijski anestetiki, izofluran sproži od odmerka odvisno depresijo osrednje nevrnalne aktivnosti in zmanjša presnovo v možganih, medtem ko se lahko tlak cerebrospinalne tekočine poveča zaradi možganske vazodilatacije. Izofluran povzroča od odmerka odvisno depresijo dihanja in zmanjšan dihalni odziv na ogljikov dioksid. Znižanje krvnega tlaka, ki nastopi med anestezijo z izofluranom, je predvsem posledica periferne arterijske in venske dilatacije, medtem ko sta srčna frekvenca in minutni volumen dobro ohranjena vse do vzdrževalnih vdihovalnih koncentracij 2,5 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Izofluran je zelo slabo topen v krvi in telesnih tkivih. Zaradi slabe topnosti se hitro razvije parcialni alveolarni tlak, ki zadošča za učinkovito anestezijo.

Presnova

Presnova izoflurana je izjemno majhna, samo približno 0,2 % odmerka izoflurana se pojavi v obliki metabolitov. Izofluran se presnovi v trifluoroocetno kislino in difluorometanol, ki hidrolizira v mravljično kislino in fluoridni ion.

Izločanje

Urinski razpolovni čas izločanja fluoridnih ionov in organskih fluorjevih spojin je 36 oziroma 41 ur.

Čeprav so na splošno največje koncentracije fluoridnih ionov, ki nastanejo pri razgradnji izoflurana, bistveno manjše od nefrotoksičnih, ni podatkov o teh koncentracijah pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Zato se mora zdravilo pri teh bolnikih ali bolnikih, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila, uporabljati skrajno previdno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Od leta 1972 so izofluran obsežno preskušali na številnih živalskih vrstah (miši, podgane, budre) in je v študijah toksičnosti enkratnega odmerka, študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov in v študijah subkronične toksičnosti pokazal zelo majhno toksičnost.

Študije vpliva na razmnoževanje so bile opravljene na podganah in kuncih po ponavljajočem se izpostavljanju zdravilu Izofluran Torrex v anestetičnih koncentracijah. Pri obeh živalskih vrstah ni bilo vpliva na plodnost, brejest ali kotenje. Ni bilo vpliva na sposobnost mladičev za življenje.

Rezultati študij teratogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo pomembnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti enkratnega odmerka in v študijah subkronične toksičnosti niso opazili nobenih škodljivih učinkov na jetra v smislu povečanja mase jeter ali porasta jetrnih encimov. Študije karcinogenosti prav tako ne kažejo porasta incidence jetrnih tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo Izofluran Torrex ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenice iz stekla jantarne barve tipa III (Ph. Eur.) s črno navojno zaporko in polietilenskim stožcem.

Pakiranje: škatla s steklenico, volumna 100 ml oz. 250 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Izofluran Torrex se mora uporabljati s pomočjo posebnega, za izofluran umerjenega inhalacijskega aparata in kot pri vseh inhalacijskih spojinah, mora imeti prostor, kjer se uporablja, učinkovit sistem za odvajanje plinskih hlapov.

Zdravilo Izofluran Torrex je popolnoma kompatibilno z drugimi plinskimi anestetiki in hlapnimi substancami, vendar se mora mešati in uporabljati s pomočjo za izofluran umerjenega inhalacijskega aparata.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Chiesi Slovenija, d.o.o., Trdinova 4, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Škatla s steklenico s 100 ml tekočine: 5363-I-527/12.

Škatla s steklenico z 250 ml tekočine: 5363-I-528/12.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

09.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.10.2011