

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

Isofluran Rhodia

2. Složení kvalitativní i kvantitativní

Isofluranum 100 ml, 250 ml

3. Léková forma

Roztok k inhalaci

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok typického zápachu

4. Klinické údaje

4.1. Indikace

Celková inhalační anestezie u pacientů všech věkových skupin.

4.2. Dávkování a způsob použití

Přípravek se aplikuje inhalačně s použitím speciálního inhalátoru, který zajišťuje přesné dávkování inhalačního anestetika.

Isofluran má mírně dráždivý éterový zápach, který může omezovat rychlost podání při úvodu do anestezie. U dětí může docházet v úvodu do anestezie k zvýšenému slinění a bronchiální sekreci, ale faryngeální a laryngeální reflexy jsou velmi rychle utlumeny.

Premedikace: Volba premedikace závisí na charakteru předpokládaného výkonu a stavu pacienta. Při volbě premedikace je nutno počítat s respiračně depresivním účinkem isofluranu. Jelikož isofluran vyvolává zvýšení srdeční frekvence a pouze mírně stimuluje sekreci, je v premedikaci použití anticholinergik metodou volby.

Indukční fáze: Před zahájením inhalace obvykle bývá podáván krátkodobě působící barbiturát, nebo jiný intravenózní preparát určený do úvodu anestezie, jako prevence kašle, vzhledem k mírně dráždivým účinkům isofluranu. Salivace a kašel může být problémem u malých dětí, u kterých je v úvodu do anestezie používán isofluran. Jako alternativa může být podávána směs isofluranu s kyslíkem, nebo isofluranu s kyslíkem a oxidem dusným.

V úvodu do anestezie se doporučuje použít 0,5% koncentraci isofluranu. Koncentrace od 1,5% do 3,0% obvykle vyvolávají chirurgickou anestezii během 7-10 minut. V průběhu úvodu do anestezie dochází k poklesu krevního tlaku, který bývá kompenzován chirurgickou stimulací.

Udržovací fáze: K udržení odpovídajícího stupně chirurgické anestezie je obvykle dostatečná koncentrace 1-2,5% isofluranu ve vdechované směsi kyslíku a 70% oxidu dusného. V případech nižší koncentrace oxidu dusného ve vdechované směsi, nebo v případech kdy je isofluran podáván v kombinaci s čistým kyslíkem nebo směsí kyslíku se vzduchem bude nutné zvýšit koncentraci isofluranu v dýchací směsi o 0,5-1,0%. Pokles krevního tlaku je v udržovací fázi anestezie závislý na hloubce anestezie. To znamená, že je krevní tlak nepřímo úměrný koncentraci isofluranu ve vdechované směsi. Pokud nejsou přítomny žádné komplikující faktory, je pokles tlaku dán pravděpodobně periferní vasodilatací. Srdeční frekvence zůstává stabilní. Nadměrný pokles krevního tlaku může být vyvolán hlubokou anestezii a v těchto případech může být upraven snížením koncentrace isofluranu v dýchací směsi. U pacienta na řízené ventilaci je možné vyvolat hypotenzi inhalací isofluranu v koncentraci 2,5-4,0%.

Ukončení anestezie: V okamžiku, kdy se začíná zašívát operační rána, může být koncentrace isofluranu snížena na 0,5 % a na konci operace na 0 % . Účinek svalových relaxancií musí odeznít nebo být antagonistován, aby nebyla narušena spontánní ventilace.

4.3. Kontraindikace

Isofluran nesmí být používán u pacientů se známou přecitlivělostí na isofluran, nebo jiné halogenové látky. Isofluran nesmí být použit u pacientů se známým, nebo předpokládaným sklonem k maligní hypertermii.

Pacienti, u kterých po předešlém podání halogenovaných anestetik došlo k jaternímu poškození, žloutence, nevysvětlitelné horečky nebo eosinofilii.

4.4. Zvláštní upozornění

Isofluran výrazně potlačuje dechovou aktivitu. Tento jeho účinek může být dále potencován látkami užitými v premedikaci, jako jsou opioidy a podobné preparáty, případně sám může potencovat účinek jiných léčiv působících útlum dýchání.

Jelikož stupeň anestezie je jednoduše a rychle ovlivnitelný změnou koncentrace isofluranu v dýchací směsi, musí být k aplikaci isofluranu používán pouze takový odpařovač, který zaručuje udržení nastavených koncentrací s dostatečnou přesností. Stupeň hypotenze a útlumu dechové aktivity může sloužit jako indikátor stupně anestezie. Při použití isofluranu je možné rychle měnit stupeň anestezie. Srdeční frekvence zůstává obvykle stabilní, ale úroveň spontánní ventilace by měla být pečlivě sledována a v případě nutnosti je nezbytné zajistit její odpovídající podporu.

Při hlubším stupni anestezie isofluran vyvolává snížení mozkového krevního průtoku (při koncentracích 1,5%) což může vést ke zvýšení tlaku mozkomíšního moku. Pokud je to žádoucí, může být tomuto účinku zabráněno hyperventilací pacienta před, nebo během anestezie. Stejně jako ostatní halogenovaná celková anestetika musí být isofluran používán se zvýšenou opatrností u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

V některých případech může být v těchto indikacích nutná hyperventilace.

Existují klinické údaje o tom, že ve vzácných případech může isofluran vést k poškození jaterních funkcí.

Isofluran je silný systémový a koronární arteriální dilatátor. Účinky na systémový tlak je možné jednoduše kontrolovat u zdravých jedinců a tento jeho účinek může být k udržení řízené hypotenze. Přesto by měl být isofluran vzhledem k možnosti vyvolání koronárního „steal efektu“ používán se zvýšenou opatrností u pacientů s onemocněním koronárních cév. Zvýšenou vnímavost k těmto účinkům je možné přepokládat zejména u pacientů se subendokardiální ischemií.

U dětí může dojít ke zvýšenému slinění a k tracheobronchiální hypersekreci. Dále může nastat útlum ochranných reflexů dýchacích cest.

Isofluran může **při použití v uzavřeném dýchacím systému reagovat se suchou náplní pohlcovače oxidu uhličitého**; přičemž může vzniknout oxid uhelnatý. To může vést k nikoliv zanedbatelnému vzestupu koncentrace karboxyhemoglobinu, který není detekovatelný pulsní oxymetrií. Proto se při použití v uzavřeném systému a snížené saturaci krve kyslíkem, která nereaguje na běžná opatření, doporučuje přímé měření karboxyhemoglobinu. Je třeba provádět všechna opatření, aby se zabránilo vysušení obsahu pohlcovače.

4.5. Interakce

Svalová relaxancia

Isofluran sám o sobě vyvolává dostatečnou svalovou relaxaci pro některé intraabdominální operace. Je kompatibilní se všemi běžně používanými svalovými relaxancii a jejich relaxační účinek je při současné aplikaci isofluranu potencován. Tento efekt se uplatňuje nejvíce v kombinaci isofluranu a nedepolarizujících látek a proto by měla být jejich dávka při současném použití isofluranu redukována. Relaxační účinky nedepolarizujících svalových relaxancií mohou být zrušeny aplikací neostigminu.

Neostigmin ale neovlivňuje myorelaxační účinky samotného isofluranu.

Adrenalin

Podání adrenalinu jakýmkoliv způsobem může během isofluranové anestezie vyvolat poruchy srdečního rytmu.

Blokátory kalciového kanálu

U pacientů léčených blokátory kalciového kanálu, zejména ze skupiny dihydropyridinů může isofluran vyvolat významnou hypotenzi.

Narkotika

Narkotické účinky isofluranu mohou být potencovány podáním narkotik.

4.6. Těhotenství a kojení

Animální reprodukční studie prováděné na krysách a králících neprokázaly po opakované expozici isofluranem v anestetických dávkách žádný vliv na fertilitu, průběh březosti a porod. Rovněž nebyly zaznamenány rozdíly v přežívání mláďat a teratogenní účinky. Korelace mezi animálními studiemi a účinky na člověka není známa. V současné době roste počet údajů o použití isofluranu v rámci porodnické anestezie a anestezie v průběhu těhotenství. Použití isofluranu při porodnických intervencích, jako je např. císařský řez bylo již obecně akceptováno.

Přiměřený stupeň anestezie pro provedení císařského řezu může být dosažen při použití 0,5-0,75% koncentrace isofluranu ve směsi s kyslíkem a oxidem dusným.

U pacientek s provokovaným potratem byly ve srovnání s použitím jiných inhalačních anestetik (např. halotanem) pozorovány vyšší krevní ztráty.

Bezpečnost použití isofluranu v průběhu těhotenství tedy nebyla přesně stanovena, ale nejsou žádné zvláštní důvody očekávat specifický nežádoucí účinek přípravku.

Při použití v době kojení by se mělo kojení přerušit a s kojením začít, až se isofluran zcela eliminuje z organismu.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhy strojů

Stejně jako u ostatních celkových inhalačních anestetik by se měl pacient 24 hodin po jejich aplikaci vyvarovat řízení motorových vozidel a obsluhy strojů a požívat alkoholické nápoje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky isofluranu zahrnují obecné nežádoucí účinky skupiny halogenovaných inhalačních anestetik, mezi které patří hypotenze, útlum dechového centra a poruchy srdečního rytmu (arytmie). Z dalších nežádoucích účinků se v některých případech může vyskytnout nárůst počtu leukocytů (i bez chirurgického stresu) třesavka, nevolnost a zvracení v pooperačním období. Incidence těchto nežádoucích účinků je srovnatelná s jinými inhalačními anestetiky.

4.9. Předávkování

Předávkování isofluranem způsobuje závažnou depresi dechu a hypotenzi, která je výsledkem především periferní vasodilatace a méně důsledkem kardiodepresivního působení isofluranu. V případě náhodného předávkování je nutné ihned přerušit aplikaci isofluranu, zajistit průchodnost dýchacích cest a zahájit řízenou ventilaci čistým kyslíkem.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Isofluran je celkové inhalační anestetikum s rychlým úvodem do anestezie a rovněž s rychlým probouzením z anestezie. Minimální alveolární koncentrace (MAC) je u osob středního věku 1,15% ve směsi s čistým kyslíkem a 0,57% ve směsi se 70% oxidem dusným. MAC je věkově závislá a je výrazně vyšší u dětí.

Věk	Průměrné koncentrace v kyslíku
Do 12 měsíců	1,60-1,85%
1-5 let	1,50-1,60%
Osoby kolem 20 let	1,25-1,30%
Osoby kolem 40 let	1,10-1,20%
Osoby kolem 60 let	1,00-1,10%

Jako ostatní inhalační narkotika způsobuje isofluran v závislosti na dávce útlum aktivity CNS a metabolismu v mozku, zatímco nitrolební tlak může stoupat díky cerebrální vasodilataci. Isofluran působí na dávce závislý útlum dýchání a snížení reflektorické ventilační odpovědi na CO₂. Pokles krevního tlaku při anestézii isofluranem je důsledkem venózní a arteriální vasodilatace na periférii, zatímco srdeční frekvence a srdeční minutový objem při koncentraci 2,5 % zůstává nezměněn. Isofluran ovlivňuje atrioventrikulární převod jen nepatrně a sensibilizuje srdce k proarytmogennímu působení katecholaminů zřetelně méně než halotan. Také probouzení z anestézie je rychlé a zřetelně kratší než u halotanu.

Podrobný mechanismus, kterým inhalační anestetika způsobují ztrátu vnímání není dosud znám. Předpokládaný mechanismus je založen na ovlivnění fyziologických funkcí membrány nervových buněk působením na lipidovou matrix buněčné membrány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isofluran se vyznačuje nízkou solubilitou v krvi i tkáních která je ve srovnání s enfluranem a halotanem významně nižší. Tato jeho nízká rozpustnost vede k rychlému dosažení parciálního alveolárního tlaku, který je dostatečný pro vyvolání anestezie. Biotransformace isofluranu je extrémně nízká a pouze 0,2% podané dávky je transformována na metabolity. Isofluran je metabolizován na kyselinu trifluoroctovou (trifluoroacetat) a difluoromethanol, které jsou dále hydrolyzovány na kyselinu mravenčí a fluoridový iont. Poločas močové exkrece pro fluorid a organický fluorid je 36, resp. 41 hodin.

Ačkoliv maximální plazmatická koncentrace fluoridových iontů je hluboce pod koncentracemi, které mohou být považované za nefrotoxické, neexistuje nyní žádná informace o plasmatické hladině těchto metabolitů při ledvinné nedostatečnosti. Zvláštní pozornost je třeba věnovat použití u pacientů s omezenou funkcí ledvin nebo při kombinaci s jinými potenciálně nefrotoxickými látkami.

5.3 Preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku

Isofluran byl intenzívně testován v animálních studiích na různých typech laboratorních zvířat od roku 1972 (myši, krysy, morčata). V těchto studiích vykazoval isofluran velmi nízkou akutní, subakutní, subchronickou i chronickou toxicitu.

Výsledky studií teratogenicity a reprodukční studie rovněž prokázaly nevýznamné riziko pro člověka. Ve studiích subakutní a subchronické toxicity nebyly zjištěny příznaky hepatotoxicity ve smyslu zvýšení hmotnosti jater, ani zvýšení jaterních enzymů v séru. Studie kancerogenicity rovněž neprokázaly zvýšení incidence jaterních tumorů.

6. Farmaceutické údaje

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Přípravek neobsahuje pomocné látky.

6.2. Inkompatibility

Isofluran je plně kompatibilní s ostatními anestetiky a prchavými látkami, ale měl by být podáván pouze při použití speciálního odpařovače, který je určen pro aplikaci isofluranu.

6.3. Doba použitelnosti

5 let od data výroby. Doba použitelnosti se po otevření lahvičky nemění, pokud je lahvička pečlivě uzavřena.

6.4. Uchovávání

Uchovávání při teplotě do 25°C, uchovávat vždy v dobře uzavřených lahvičkách.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Lahvička ze tmavého skla s černým plastickým šroubovacím uzávěrem s PE kónusem, příbalová informace, papírová skládačka.

Velikost balení: 100 ml, 250 ml.

6.6. Návod k použití

K aplikaci isofluranu by měl být použit speciální odpařovač.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Rhodia Organique Fine Ltd., Bristol, Velká Británie

8. Registrační číslo

05/837/95-C

9. Datum registrace / datum prodloužení registrace

8.11.1995 / 5.12.2001

10. Datum poslední revize textu

28.5.2003