# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Isofluran Piramal

100 % v/v inhalačný roztok v tlakovom obale

# KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

100 % izoflurán 100 ml alebo 250 ml

# LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale

Číry bezfarebný roztok charakteristického zápachu

# KLINICKÉ ÚDAJE

* 1. **Terapeutické indikácie**

Isofluran Piramal je indikovaný na úvod a udržiavanie celkovej anestézie.

# Dávkovanie a spôsob podávania

Izoflurán má mierne dráždivý éterový zápach, ktorý môže obmedziť rýchlosť podania v úvode do anestézie, ale napriek tomu sú úvod do anestézie a hlavne prebúdzanie z anestézie rýchle.

Na podávanie izofluránu sa musí použiť iba kvantitatívny odparovač s kalibráciou v objemových percentách anestetika.

Minimálna alveolárna koncentrácia (MAC) – štandardné kritérium účinnosti anestetika je u osôb stredného veku 1,15 % s použitím čistého kyslíka a znižuje sa na 0,5 % pri podávaní v zmesi so 70 % oxidom dusným. MAC závisí od veku a je výrazne vyššia u detí a nižšia u starších osôb.

# MAC

Hodnoty MAC (minimálna alveolárna koncentrácia) izofluránu sa znižujú s rastúcim vekom pacienta:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DOSPELÍ** | | |
| **Vek** | **Priemerná hodnota MAC**  **v 100 % kyslíku** | **70 % N2O** |
| 26 ± 4 roky | 1,28 % | 0,56 % |
| 44 ± 7 rokov | 1,15 % | 0,50 % |
| 64 ± 5 rokov | 1,05 % | 0,37 % |
| **PEDIATRICKÁ POPULÁCIA** | |  |
| **Vek** | **Priemerná hodnota MAC**  **v 100 % kyslíku** |
|  |  |
| Predčasne narodení novorodenci gestačný vek < 32 týždňov | 1,28 % |
| Predčasne narodení novorodenci gestačný vek 32 – 37 týždňov | 1,41 % |
| 0 – 1 mesiac | 1,60 % |
| 1 – 6 mesiacov | 1,87 % |
| 6 – 12 mesiacov | 1,80 % |
| 1 – 5 rokov | 1,60 % |

Gravidita, hypotermia a vek vyšší ako 70 rokov významne znižujú MAC.

Premedikácia:

Lieky na premedikáciu sa majú voliť pre individuálneho pacienta s ohľadom na tlmivý účinok izofluránu na dýchanie. Použitie anticholinergných liekov je otázkou voľby, môžu však byť vhodné pri inhalačnej indukcii v pediatrii.

*Indukcia:*

Pred začiatkom inhalácie sa zvyčajne podáva krátkodobo pôsobiaci barbiturát alebo iné intravenózne indukčné anestetikum na prevenciu kašľu, nasleduje inhalácia zmesi s izofluránom. Alternatívne sa môže použiť zmes izofluránu a kyslíka alebo zmes izofluránu, kyslíka a oxidu dusného.

Na úvod do anestézie sa odporúča začať s koncentráciou izofluránu 0,5 %. Koncentrácie 1,5 – 3,0 % zvyčajne vedú k chirurgickej anestézii za 7 – 10 minút. S indukciou anestézie sa krvný tlak znižuje, ale môže byť kompenzovaný stimuláciou pri chirurgickom zákroku.

Indukcia anestézie u detí:

Izoflurán sa neodporúča používať ako látku na inhalačnú indukciu u dojčiat a detí z dôvodu výskytu kašľa, zadržiavania dychu, desaturácie, zvýšenej tvorby sekrétov a laryngospazmu (pozri časť 4.4).

*Udržiavacia fáza:*

Na udržanie zodpovedajúceho stupňa chirurgickej anestézie je zvyčajne dostatočná koncentrácia

1,0 – 2,5 % izofluránu v zmesi kyslíka a 70 % oxidu dusného. Pri podávaní izofluránu v zmesi s nižšou koncentráciou oxidu dusného, alebo pri použití zmesi len so samotným kyslíkom, alebo zmesi vzduchu a kyslíka, je potrebné zvýšiť koncentráciu izofluránu o 0,5 až 1,0 %. Ak je potrebná úplná svalová relaxácia, môžu sa použiť myorelaxanciá.

Pokles krvného tlaku v udržiavacej fáze anestézie závisí od hĺbky anestézie. Pokiaľ nie sú prítomné ďalšie komplikujúce faktory, je pokles tlaku daný pravdepodobne periférnou vazodilatáciou. Srdcová frekvencia zostáva stabilná. Nadmerný pokles krvného tlaku môže byť dôsledkom prílišnej hĺbky anestézie a v týchto prípadoch sa môže upraviť znížením koncentrácie izofluránu v inhalovanej zmesi.

*Starší pacienti*

Rovnako ako u iných inhalačných anestetík, na udržanie anestézie sa vyžadujú nižšie koncentrácie izofluránu. Vyššie nájdete hodnoty MAC.

***Sedácia***

Sedácia sa udržuje koncentráciami izofluránu v rozsahu 0,1 % až 1,0 % v zmesi so vzduchom alebo s kyslíkom. Koncentrácia sa musí nastaviť individuálne podľa individuálnych potrieb a reakcie pacienta.

# Kontraindikácie

Isofluran Piramal je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivenosťou na izoflurán alebo iné halogénované anestetiká. Izoflurán sa nesmie použiť u pacientov so známou alebo suspektnou genetickou dispozíciou na malígnu hypertermiu (napríklad pacienti, ktorí majú v anamnéze malígnu hypertermiu vyvolanú fyzickou námahou, pacienti s myopatiami ako sú svalová dystrofia, Kingov syndróm, myotónia, choroba centrálneho jadra).

# Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Izoflurán, podobne ako iné inhalačné anestetiká, sa môže podávať len na adekvátne vybavených anesteziologických pracoviskách (kvalifikovaní pracovníci oboznámení s farmakológiou a s potrebnými skúsenosťami, vhodné prístrojové vybavenie – kvantitatívny odparovač špeciálne kalibrovaný pre izoflurán na presnú kontrolu koncentrácie). S hĺbkou anestézie sa zvyšuje hypotenzia a útlm dýchania.

Izoflurán spôsobuje výrazný útlm dýchania zvyšujúci sa s hĺbkou anestézie, pričom tento účinok je potencovaný látkami používanými na premedikáciu, ako sú opioidy, alebo súbežným použitím iných liekov tlmiacich dýchanie. Má sa starostlivo sledovať dýchanie a v prípade potreby použiť umelá ventilácia (pozri časť 4.8).

Izoflurán umožňuje rýchlu zmenu hĺbky anestézie zmenou vdychovanej koncentrácie. Preto sa k aplikácii izofluránu má použiť iba taký odparovač (s merateľným výdajom alebo monitorovací systém), ktorý zaručuje udržanie nastavených koncentrácií s dostatočnou presnosťou (kontrola vdychovanej a vydychovanej koncentrácie izofluránu). Stupeň hypotenzie alebo útlm dýchania môžu poskytnúť len orientačný údaj o hĺbke anestézie. Srdcová frekvencia zostáva stabilná, ale úroveň spontánneho dýchania sa má starostlivo sledovať a v prípade potreby je nevyhnutné zaistiť jej zodpovedajúcu podporu.

Pri hlbšom stupni anestézie izoflurán vyvoláva výrazné zvýšenie krvného prietoku mozgom (pri koncentráciách 1,5 %), čo môže viesť k zvýšeniu tlaku mozgovomiechového moku. Pokiaľ je to žiaduce, je možné tomuto účinku zabrániť alebo ho zvrátiť hyperventiláciou pacienta pred alebo v priebehu anestézie. Rovnako ako ostatné halogénované celkové anestetiká, musí byť i izoflurán používaný so zvýšenou opatrnosťou u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom. V takýchto prípadoch môže byť taktiež nutná hyperventilácia.

Z hlásení vyplýva, že izoflurán môže spôsobiť poškodenie pečene v rozsahu od mierneho prechodného zvýšenia pečeňových enzýmov až po fatálnu nekrózu pečene vo veľmi zriedkavých prípadoch.

Podobne ako u iných halogénovaných anestetík pri opakovanom použití v krátkom časovom odstupe (najmä v intervale kratšom ako 3 mesiace) je potrebná opatrnosť, keďže sa môže zvýšiť možnosť poškodenia pečene. Cirhóza, vírusová hepatitída alebo iné už existujúce ochorenie pečene môžu byť dôvodom k výberu iného ako halogénovaného anestetika.

Pozornosť pri aplikácii izofluránu sa musí venovať pacientom s už existujúcim ochorením pečene.

Bez ohľadu na použité anestetikum je dôležité udržovať normálnu hemodynamiku, aby sa predišlo ischémii myokardu u pacientov s ischemickou chorobou srdca.

Pri použití fluorovaných anestetík (t. j. desflurán, enflurán, izoflurán) sa vyskytli ojedinelé prípady zvýšeného karboxyhemoglobínu. Pri normálnej hydratácii náplne absorbentov nevznikajú klinicky významné koncentrácie oxidu uhoľnatého. Je potrebné pozorne dodržiavať pokyny výrobcov absorbentov CO2.

Hlásili sa zriedkavé prípady extrémneho tepla, dymu a/alebo spontánneho požiaru v anestetickom prístroji počas podávania celkovej anestézie liekmi tejto triedy pri použití v spojení so suchými absorbentmi CO2, najmä tými, ktoré obsahujú hydroxid draselný (napr. Baralyme). Ak existuje podozrenie, že absorbent CO2 môže byť vysušený, má sa zaistiť jeho výmena ešte pred podaním izofluránu.

Farebný indikátor väčšiny absorbentov CO2 sa nemení nevyhnutne následkom vysušenia. Preto by neprítomnosť signifikantnej zmeny zafarbenia nemala byť považovaná za záruku dostatočnej hydratácie. Absorbenty CO2 sa majú vymieňať pravidelne bez ohľadu na stav farebného indikátora.

Izoflurán má silný účinok pri dilatácii koronárnych aj systémových artérií. Účinky na systémový arteriálny tlak je možné u zdravých jedincov jednoducho riadiť a tento jeho účinok môže byť využitý k navodeniu hypotenzie. Napriek tomu sa má izoflurán vzhľadom na možnosť vyvolania koronárneho „steal efektu“ používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s ochorením koronárnych ciev. Zvýšenú vnímavosť k týmto účinkom je možné predpokladať najmä u pacientov so subendokardiálnou ischémiou.

Počas úvodu do anestézie sa môže zvýšiť salivácia a tracheobronchiálna sekrécia, čo môže byť príčinou laryngospazmu, najmä u detí (pozri časť 4.8).

Faryngeálne a laryngeálne reflexy sú pomerne rýchlo tlmené.

Všeobecne sa odporúča, aby sa na pracovisku účinne odsávali výpary z izofluránu a iných inhalačných látok.

Boli hlásené prípady predĺženia intervalu QT spojeného s *torsade de pointes* (niektoré prípady fatálne). Opatrnosť je potrebná pri podávaní izofluránu pacientom s rizikom predĺženia intervalu QT.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní celkovej anestézie, vrátane izofluránu, pacientom s mitochondriálnymi poruchami.

Izoflurán, rovnako ako ostatné inhalačné látky, má relaxačné účinky na maternicu s potenciálnym rizikom pre krvácanie z maternice. Pri použití izofluránu počas pôrodníckej anestézie je potrebné posúdenie klinického stavu (zaznamenali sa zvýšené straty krvi porovnateľné s inými inhalačnými anestetikami pri použití izofluránu pri indukovanom potrate). Pri pôrodníckej operácii sa má používať najnižšia možná koncentrácia izofluránu (pozri časť 4.6).

Použitie izofluránu u hypovolemických, hypotenzných a oslabených pacientov sa neskúmalo. U týchto pacientov sa odporúča použiť nižšia koncentrácia izofluránu.

Účinok všetkých bežne používaných myorelaxancií je výrazne zosilnený izofluránom. Tento účinok je najviac výrazný u nedepolarizujúcich myorelaxancií.

Izoflurán môže spôsobiť mierny pokles mentálnych funkcií po dobu 2 – 4 dní po anestézii. Malé zmeny nálad a príznaky môžu pretrvávať po dobu až 6 dní po podaní. To je potrebné brať do úvahy, keď pacienti obnovujú normálne denné aktivity, vrátane vedenia vozidiel alebo obsluhy ťažkých strojov (pozri časť 4.7).

U pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami, ako je *myasthenia gravis,* je možné pozorovať zosilnenie neuromuskulárnej únavy. U týchto pacientov sa má izoflurán používať s opatrnosťou.

Izoflurán sa má podávať opatrne pacientom, u ktorých sa môže rozvinúť bronchokonstrikcia, pretože môže dôjsť k bronchospazmu (pozri časť 4.8).

*Deti mladšie ako dva roky*

Pri používaní izofluránu u malých detí je potrebná opatrnosť vzhľadom k obmedzeným skúsenostiam s touto skupinou pacientov. Izoflurán sa môže používať u novorodencov a detí do dvoch rokov veku s prijateľným rozsahom účinnosti a bezpečnosti a je kompatibilný s inými liekmi, bežne používanými v anesteziologickej praxi.

*Malígna hypertermia*

U vnímavých jedincov môže anestézia izofluránom vyvolať hypermetabolický stav v kostrovom svalstve, ktorý vedie k zvýšenej spotrebe kyslíka a ku klinickému syndrómu známemu ako malígna hypertermia. Syndróm zahŕňa nešpecifické príznaky ako svalová stuhnutosť, tachykardia, tachypnoe, cyanóza, arytmie a nestabilný krvný tlak. (Mnohé z týchto nešpecifických príznakov sa môžu objaviť pri slabej anestézii, akútnej hypoxii atď.) Zvýšenie celkového metabolizmu sa môže odraziť v zvýšenej teplote (ktorá môže rýchlo stúpať na začiatku alebo aj neskôr, ale väčšinou nie je prvým príznakom zvýšeného metabolizmu) a vo zvýšenej spotrebe absorpčného systému CO2 (horúci pohlcovač). PaO2 a pH môžu klesať, môže dôjsť k hyperkaliémii a deficitu báz. Hlásili sa aj prípady malígnej hypertermie po uvedení lieku na trh, niektoré z nich boli fatálne. Liečba spočíva v prerušení podávania vyvolávajúcej látky (napr. izofluránu), intravenóznom podaní dantrolénu sodného a zavedení podpornej liečby, zahŕňajúcej maximálnu snahu o normalizáciu telesnej teploty, umelú ventiláciu pľúc, podporu krvného obehu a manažment porúch acidobázickej rovnováhy a rovnováhy elektrolytov a tekutín (doplňujúce informácie o liečbe malígnej hypertermie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností dantrolénu sodného i.v.). Neskôr môže dôjsť k akútnemu renálnemu zlyhaniu a pokiaľ je možné, má sa udržiavať diuréza.

*Perioperačná hyperkaliémia*

Použitie inhalačných anestetík bolo spojené so zriedkavými prípadmi zvýšenia hladín draslíka v sére, ktoré viedli k srdcovým arytmiám a úmrtiu u pediatrických pacientov v pooperačnom období. Najviac zraniteľní sa javia pacienti s latentným aj zjavným neuromuskulárnym ochorením, najmä Duchenneovou muskulárnou dystrofiou.

S väčšinou, ale nie so všetkými, z týchto prípadov bolo spojené súbežné užívanie sukcinylcholínu. U týchto pacientov dochádzalo aj k významnému zvýšeniu hladín kreatínkinázy v sére a, v niektorých prípadoch, zmenám v moči, ktoré zodpovedali myoglobinúrii. Napriek podobnosti s malígnou hypertermiou, žiadny z týchto pacientov nemal prejavy alebo príznaky svalovej rigidity ani hypermetabolického stavu. Odporúča sa včasná a agresívna liečba hyperkaliémie a rezistentných arytmií, rovnako ako následné vyšetrenie na latentné neuromuskulárne ochorenie.

# Liekové a iné interakcie

*Sukcinylcholín*

Súbežné používanie sukcinylcholínu s inhalačnými anestetikami bolo spojené so zriedkavým zvýšením hladín sérového draslíka, ktoré viedlo k srdcovým arytmiám a úmrtiam u pediatrických pacientov v pooperačnej fáze.

*Myorelaxanciá*

Izoflurán samotný vyvoláva dostatočnú svalovú relaxáciu pre niektoré intraabdominálne operácie. Významne potencuje účinok bežne používaných myorelaxancií. Tento účinok je výrazný najmä pri kombinácii izofluránu a nedepolarizujúcich látok. Neostigmín má účinok na nedepolarizujúce myorelaxanciá, ale nemá vplyv na relaxačné účinky samotného izofluránu. Všetky bežne používané myorelaxanciá sú kompatibilné s izofluránom.

*Adrenalín*

Podanie adrenalínu (epinefrínu) a noradrenalínu akýmkoľvek spôsobom môže počas anestézie izofluránom vyvolať poruchy srdcového rytmu, supraventrikulárne alebo ventrikulárne arytmie. Ak je použitie adrenalínu nevyhnutné, u pacientov s normálnou funkciou srdca sa musí podať v maximálnej dávke 3 g/kg telesnej hmotnosti a u pacientov s poruchou srdcového rytmu v nižšej dávke.

Liečbu -sympatomimetickými liečivami ako sú amfetamíny, izoprenalín, je vhodné niekoľko dní pred chirurgickým zákrokom prerušiť, inak sa môže zvýšiť riziko výskytu arytmií.

Nepriamo pôsobiace sympatomimetiká (amfetamíny a ich deriváty, psychostimulanciá, lieky na potlačenie chuti do jedla, efedrín a jeho deriváty): riziko perioperačnej hypertenzie. U pacientov podstupujúcich elektívnu operáciu sa má liečba prerušiť ideálne niekoľko dní pred operáciou.

Adrenalín, subkutánna alebo gingiválna injekcia: riziko vážnych ventrikulárnych arytmií v dôsledku zvýšenej srdcovej frekvencie, aj keď je citlivosť myokardu s ohľadom na adrenalín nižšia pri použití izofluránu ako u halotanu.

Kardiovaskulárne kompenzačné reakcie môžu byť zhoršené betablokátormi.

*Blokátory kalciového kanála a iné vazodilatátory*

Súbežné podávanie izofluránu s blokátormi kalciového kanálu, najmä zo skupiny dihydropyridínov, môže spôsobiť výraznú hypotenziu. U pacientov chronicky liečených inými vazodilatátormi, ako sú napr. ACE inhibítory (kaptopril, enalapril, lizinopril) alebo antagonistami α1-adrenoreceptorov (napr. prazosín), môžu vyvolať neočakávanú hypotenziu pri akomkoľvek druhu anestézie.

Pri súbežnom podávaní blokátorov kalciového kanála s inhalačnými anestetikami je potrebná opatrnosť kvôli riziku aditívneho negatívne inotropného účinku.

*Inhibítory monoaminooxidázy*

Inhibítory monoaminooxidázy potencujú účinok celkových anestetík. Ak je to možné, pacienti majú prestať užívať inhibítory monoaminooxidázy najneskôr 15 dní pred operáciou.

*Betablokátory*

Betablokátory používané v perioperačnom období zabraňujú alebo znižujú tendenciu izofluránu zvyšovať srdcovú frekvenciu. Preto betablokáda bude obvykle pôsobiť kardioprotektívne. Ak sa vyžaduje zrýchlenie srdcovej frekvencie alebo vazokonstrikcia, anesteziológ má aplikovať vhodné sympatomimetikum, pričom musí poznať celkovú liekovú anamnézu.

*Izoniazid*

Izoniazid indukuje enzýmy. Pacienti užívajúci izoniazid môžu byť vnímavejší na hepatotoxické účinky prchavého inhalačného anestetika. Ak je to možné, liečba izoniazidom sa má prerušiť týždeň pred operáciou.

Lieky a látky, ktoré zvyšujú aktivitu izoenzýmu CYP2E1 cytochorómu P450, ako je izoniazid a alkohol, môžu zvýšiť metabolizmus izofluránu a spôsobiť signifikantné zvýšenie koncentrácií plazmatického fluoridu.

*Opioidné analgetiká*

Opioidné analgetiká, benzodiazepíny a iné sedatíva potencujú tlmivý účinok izofluránu na dýchanie.

MAC (minimálna alveolárna koncentrácia) je znížená pri súbežnom používaní s N2O u dospelých (pozri časť 4.2).

# Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existujú iba obmedzené údaje o použití izofluránu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Izoflurán sa má používať v gravidite len vtedy, ak prínos preváži možné riziko.

Izoflurán, rovnako ako ostatné inhalačné látky, má relaxačné účinky na maternicu s potenciálnym rizikom pre krvácanie z maternice. U pacientok s umelo vyvolaným potratom alebo inými gynekologickými chirurgickými zákrokmi sa v porovnaní s inými inhalačnými anestetikami pozorovali vyššie krvné straty. Pri použití izofluránu v pôrodníctve je potrebné klinické posúdenie. V pôrodníctve sa má použiť čo najnižšia koncentrácia izofluránu (pozri časť 4.4).

*Cisársky rez*

Preukázalo sa, že izoflurán je v koncentráciách do 0,75 % bezpečný na udržovanie anestézie pri cisárskom reze (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa izoflurán a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Vzhľadom na to, že mnohé lieky sa vylučujú do materského mlieka, pri podaní izofluránu dojčiacej matke je potrebná opatrnosť.

*Použitie izofluránu počas dojčenia*

Počas podávania izofluránu sa má dojčenie prerušiť. Pokračovať sa môže až vtedy, ak sa liečivo eliminovalo z obehu.

# Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje po dobu aspoň 2 – 4 dni po anestézii izofluránom. Zmeny v správaní a intelektuálnych funkciách môžu pretrvávať až 6 dní po podaní (pozri časť 4.4). To treba brať do úvahy pri návrate pacienta k normálnej dennej činnosti vrátane vedenia vozidiel alebo obsluhy ťažkej techniky.

# Nežiaduce účinky

1. *Zhrnutie bezpečnostného profilu*

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri podávaní izofluránu, sú všeobecne od dávky závislým rozvinutím fyziologických farmakologických účinkov a zahŕňajú hypotenziu, útlm dýchania a arytmie. Medzi potenciálne závažné nežiaduce účinky patrí malígna hypertermia, hyperkaliémia, anafylaktické reakcie, nežiaduce účinky na pečeň a myoglobinúria (pozri časti 4.4 a 4.8). Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré sa niekedy vyskytli, sú zvýšený počet bielych krviniek (aj pri neprítomnosti operačného stresu), triaška, nevoľnosť, vracanie v pooperačnom období a nepriechodnosť čriev.

U inhalačných anestetík vrátane izofluránu bola pozorovaná zastavenie srdca. Zriedkavo boli hlásené prípady bronchospazmu.

1. *Prehľadný súhrn nežiaducich účinkov*

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené viaceré nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno z dostupných dát odhadnúť, preto je udaná ako „neznáme“.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Súhrn najčastejších nežiaducich účinkov** | | | | | |
| **Trieda orgánových systémov** | | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** | | |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | Neznáme | Karboxyhemoglobinémia2 | | |
| Poruchy imunitného systému | | Neznáme | Anafylaktická reakcia1 | | |
| Hypersenzitivita1 | | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | Neznáme | Hyperkaliémia2 | | |
| Zvýšená krvná glukóza | | |
| Psychické poruchy | | Neznáme | Nepokoj | | |
| Delírium | | |
| Zmeny nálady5 | | |
| Poruchy nervového systému | | Neznáme | Kŕč | | |
| Mentálne postihnutie4 | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | Neznáme | Arytmia | | |
| Zástava srdca | | |
| Bradykardia | | |
| Tachykardia | | |
| Predĺženie QT intervalu spojené s *torsade de pointes* (vo výnimočných prípadoch fatálne) | | |
| Poruchy ciev | | Neznáme | Hypotenzia2 | | |
| Hemorágia3 | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | Neznáme | Bronchospazmus2 | | |
| Dyspnoe1 | | |
| Sipot1 | | |
| Útlm dýchania2 | | |
| Laryngospazmus2 | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | | Neznáme | Nepriechodnosť čriev | | |
| Vracanie | | |
| Nauzea | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | Neznáme | | | Hepatálna nekróza2 |
| Hepatocelulárne poškodenie2 |
| Zvýšený krvný bilirubín |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | Neznáme | | | Opuch tváre1 |
| Kontaktná dermatitída1 |
| Vyrážka |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | Neznáme | | | Zvýšený kreatinín v krvi |
| Znížená močovina v krvi |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | Neznáme | | | Malígna hypertermia2 |
| Nepríjemné pocity v hrudníku1 |
| Zimnica |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | Neznáme | | | Zvýšený počet bielych krviniek |
| Zvýšené pečeňové enzýmy2 |
| Zvýšený fluorid1 |
| Abnormálny elektroencefalogram |
| Znížený krvný cholesterol |
| Znížená krvná alkalická fosfatáza |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | Neznáme | | | Myoglobinúria |
| Rabdomyolýza |

1 Pozri časť 4.8(c).

2 Pozri časť 4.4.

3 U pacientok pri umelom prerušení gravidity (pozri časť 4.4).

4 Môže spôsobiť mierny pokles intelektuálnej funkcie počas 2 až 4 dní po anestézii (pozri časť 4.4).

5 Malé zmeny nálady a symptómy môžu pretrvávať až 6 dní (pozri časť 4.4).

1. *Opis vybraných nežiaducich účinkov*

Prechodné zvýšenie počtu bielych krviniek sa pozorovalo dokonca aj v neprítomnosti chirurgického stresu.

Z hlásení vyplýva, že izoflurán môže spôsobiť poškodenie pečene v rozsahu od mierneho prechodného zvýšenia pečeňových enzýmov až po fatálnu nekrózu pečene vo veľmi zriedkavých prípadoch.

Zriedkavo boli hlásené prípady precitlivenosti (vrátane kontaktnej dermatitídy, vyrážky, dýchavičnosti, sipotu, tlaku na hrudníku, opuchu tváre alebo anafylaktických reakcií), a to najmä v súvislosti s dlhodobou expozíciou inhalačným anestetikám vrátane izofluránu. Tieto reakcie sa potvrdili klinickým skúšaním (napr. provokačný test s metacholínom). Etiológia anafylaktických reakcií, ktoré nastali počas inhalačnej anestézie, je však nejasná vzhľadom na súbežnú expozíciu viacerým liekom, z ktorých o mnohých je známe, že zapríčiňujú takéto reakcie.

Počas a po anestézii izofluránom sa vyskytujú minimálne zvýšené sérové hladiny anorganického fluoridu, a to kvôli biodegradácii liečiva. Je nepravdepodobné, že by pozorované nízke hladiny sérového anorganického fluoridu (priemer 4,4 μmol/l v jednej štúdii) mohli spôsobiť renálnu toxicitu, pretože sú výrazne nižšie ako navrhované prahové hodnoty pre toxicitu.

Pediatrická populácia

Použitie inhalačných anestetík bolo spojené so zriedkavými prípadmi zvýšenia hladín draslíka v sére, ktoré viedli k srdcovým arytmiám a úmrtiu u pediatrických pacientov v pooperačnom období (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie Neuromuskulárne ochorenie:

Použitie inhalačných anestetík bolo spojené so zriedkavými prípadmi zvýšenia hladín draslíka v sére, ktoré viedli k srdcovým arytmiám a úmrtiu u pediatrických pacientov v pooperačnom období. Najviac zraniteľní sa javia pacienti s latentným ako aj zjavným neuromuskulárnym ochorením, najmä Duchenneovou muskulárnou dystrofiou. Odporúča sa včasná a agresívna liečba hyperkaliémie a rezistentných arytmií, rovnako ako následné vyšetrenie na latentné neuromuskulárne ochorenie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

# Predávkovanie

Predávkovanie izofluránom môže viesť k výraznému útlmu dýchania a poklesu krvného tlaku. Je odporúčané ich starostlivé sledovanie a môžu byť potrebné podporné opatrenia na úpravu zníženého krvného tlaku ako aj útlmu dýchania. Zníženie krvného tlaku je vo väčšej miere spôsobené periférnou vazodilatáciou, ako priamou myokardiálnou depresiou.

V prípade predávkovania alebo podozrenia naň je nutné ihneď prerušiť podávanie izofluránu, zaistiť priechodnosť dýchacích ciest a zahájiť asistovanú alebo riadenú ventiláciu čistým kyslíkom.

# FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

* 1. **Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: anestetiká, halogénované uhľovodíky ATC kód: N01AB06

Izoflurán je celkové inhalačné anestetikum s rýchlym úvodom do anestézie a tiež s rýchlym prebudením. Izoflurán je účinné kvapalné prchavé inhalačné anestetikum. Patrí do skupiny halogénovaných éterov. Izoflurán je 1-chlór-2,2,2-trifluoroetyldifluorometyléter s relatívnou molekulovou hmotnosťou 184,5. Bod varu je 48,5 °C. Koeficient rozpustnosti krv/plyn je 1,43, čo je základom rýchleho nástupu aj odznenia účinku izofluránu.

V bežných klinických podmienkach je nevýbušný a nehorľavý a má mierne dráždivý éterový zápach. Neobsahuje žiadne aditíva ani stabilizačné prostriedky. Je stereoizomérom enfluránu, má však mierne odlišné vlastnosti a na podávanie celkovej anestézie vyžaduje iný kvantitatívny odparovač. Izoflurán sa môže použiť na vedenie celkovej inhalačnej anestézie u pacientov vo všetkých vekových skupinách.

Mierne podráždenie dýchacích ciest môže rýchlosť inhalačného úvodu spomaliť, nezdá sa však, že by sa zvyšovala salivácia a tracheobronchiálna sekrécia. Faryngeálne a laryngeálne reflexy sú pomerne rýchlo utlmené. Izoflurán umožňuje rýchlu zmenu hĺbky anestézie zmenou vdychovanej koncentrácie. Izoflurán nemá vplyv na srdcový rytmus. Spontánna ventilácia sa utlmuje s prehlbovaním anestézie a musí sa starostlivo kontrolovať a v prípade potreby podporiť.

Pri koncentráciách používaných pri úvode do anestézie sa mierne znižuje krvný tlak, pri chirurgickej stimulácii sa obvykle normalizuje.

Podobne ako iné inhalačné anestetiká, izoflurán spôsobuje zníženie centrálnej nervovej aktivity a cerebrálneho metabolizmu v závislosti od dávky, kým cerebrospinálny tlak môže narastať v dôsledku cerebrálnej vazodilatácie. Izoflurán v závislosti od dávky spôsobuje útlm dýchania a pokles ventilačnej odozvy na oxid uhličitý. Zníženie krvného tlaku, ktoré nastáva počas anestézie izofluránom, je spôsobené predovšetkým periférnou arteriálnou a venóznou dilatáciou, zatiaľ čo srdcová frekvencia a objem sú dobre udržiavané až do hodnoty vdychovej koncentrácie 2,5 %.

V priebehu anestézie má krvný tlak tendenciu k poklesu v priamej závislosti od hĺbky celkovej anestézie, ale srdcový rytmus zostáva stabilný. Pri riadenej ventilácii pľúc a pri normálnom paCO2 sa minútový srdcový objem napriek prehlbovaniu anestézie udržuje na predanestetických hodnotách zrýchlením srdcovej frekvencie, čím sa kompenzuje pokles systolického objemu. Pri spontánnej ventilácii môže výsledná hyperkapnia vyvolať vzostup krvného tlaku a srdcovej frekvencie nad hodnoty v bdelom stave.

Prietok krvi mozgom sa v priebehu ľahkej anestézie izofluránom nemení, pri hlbšej anestézii však má tendenciu sa zvyšovať. Zvýšeniu tlaku mozgovomiechového moku je možné predísť alebo ho upraviť hyperventiláciou pacienta pred anestéziou alebo v priebehu anestézie.

Zmeny EEG a kŕče sú pri podaní izofluránu veľmi zriedkavé. Všeobecne možno konštatovať, že izoflurán vyvoláva podobné zmeny EEG ako iné prchavé anestetiká.

Zdá sa, že izoflurán senzibilizuje myokard na adrenalín. Z obmedzených údajov vyplýva, že ani subkutánne podanie 50 ml roztoku adrenalínu 1 : 200 000 nevyvoláva komorové extrasystoly u pacientov anestezovaných izofluránom.

Svalová relaxácia pri normálnej hĺbke anestézie môže byť pri niektorých operáciách v brušnej dutine postačujúca. Ak je potrebná väčšia relaxácia, môžu sa použiť malé dávky intravenóznych myorelaxancií.

# Farmakokinetické vlastnosti

Izoflurán je v organizme človeka metabolizovaný relatívne minimálne. Len 0,17 % inhalovaného množstva izofluránu sa dá postanesteticky detegovať v moči vo forme metabolitov. Maximálne koncentrácie anorganického fluoridu v sére sú v priemere nižšie ako 5 µmol/l a dosiahnu sa približne 4 hodiny po ukončení anestézie, na normálne hodnoty sa vrátia v priebehu 24 hodín. Nezaznamenali sa príznaky poškodenia obličiek po podaní izofluránu.

Známe metabolity izofluránu sú buď netoxické alebo ich koncentrácia nedosahuje nefrotoxické hladiny ani u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

# Predklinické údaje o bezpečnosti

Od roku 1972 boli vykonané reprodukčné štúdie na rôznych druhoch laboratórnych zvierat (myši, potkany, morčatá), ktoré boli opakovane vystavené anestetickým koncentráciám izofluránu. Izoflurán mal pravdepodobne fetotoxický účinok na myši pri dávke, ktorá šesťnásobne prevyšovala dávky odporúčané pre humánnu prax. Pri štúdiách na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu, graviditu, vrh a životaschopnosť mláďat. Nezistili sa žiadne príznaky teratogenity. Pri porovnateľných štúdiách na králikoch sa zistili podobné výsledky.

Korelácia medzi týmito výsledkami a reakciami u ľudí nie je známa, pretože sa zatiaľ nevykonali žiadne adekvátne a kontrolované štúdie u gravidných žien.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) v dávkach vedúcich k ľahkej až stredne ťažkej anestézii ukazujú, že použitie anestetík počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy vedie k stratám buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhodobejším narušením kognitívnych funkcií. Klinický význam týchto neklinických zistení nie je známy.

# FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

* 1. **Zoznam pomocných látok**

Liek neobsahuje žiadne pomocné látky.

# Inkompatibility

Neaplikovateľné.

# Čas použiteľnosti

5 rokov

# Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C v dôkladne uzavretej nádobe. Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

# Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z hnedého skla (typu III) s objemom 100 alebo 250 ml izofluránu, čierny uzáver so závitom a PE kónusom.

# Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Izoflurán sa podáva inhalačne s použitím odparovača s kalibráciou v objemových percentách anestetika. Pracovisko má mať k dispozícii účinný systém odsávania výparov.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

# DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Piramal Critical Care B. V.

Rouboslaan 32 (ground floor), 2252 TR

Voorschoten

Holandsko

# REGISTRAČNÉ ČÍSLO

05/0291/96-S

# DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. marca 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2007

# DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2019