

ETHRANE liquido per inalazione

Enflurano

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA

Anestetico generale per inalazione.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

Ethrane è indicato per ottenere l'induzione ed il mantenimento nell'anestesia generale. Ethrane è anche indicato per il taglio cesareo benchè i dati ottenuti non consentono di consigliare il suo uso nelle altre pratiche di anestesia ostetrica.

CONTROINDICAZIONI:

Ethrane non dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti con ipersensibilità verso gli anestetici alogenati o che hanno avuto un episodio di alterazione febbrile di eziologia sconosciuta dopo la somministrazione di altri agenti anestetici alogenati o ipersensibilità verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Generalmente controindicato in gravidanza o durante l'allattamento e in pazienti con turbe convulsive (vedere paragrafi Precauzioni d'impiego e Avvertenze speciali).

Ethrane è anche controindicato in pazienti con nota o sospetta predisposizione genetica all'ipertermia maligna.

PRECAUZIONI D'IMPIEGO:

Ethrane provoca variazioni del tracciato EEG simili a quelle di tutti gli agenti anestetici per inalazione. Un approfondimento del piano di anestesia con Ethrane oltre il dosaggio consigliato può produrre una alterazione dell'EEG caratterizzato da un tracciato con complessi di onde acuminata ad alto voltaggio ed elevata frequenza intervallati da periodi di silenzio elettrico.

Questo tracciato è stato associato talvolta all'attività motoria che, quando avviene, consiste generalmente in spasmo muscolare o clonico di vari gruppi muscolari. Questa attività motoria è autolimitante e può essere interrotta mediante la diminuzione della concentrazione dell'anestetico. L'Ethrane non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con turbe convulsive. Questo tracciato EEG, associato a profonda anestesia, può essere aggravato dalla iperventilazione e dalla conseguente caduta della pCO₂ arteriosa. Il tracciato suddetto serve come avvertimento di un eccessivo approfondimento del piano di anestesia. La regolazione della tecnica di anestesia, consiste in una diminuzione del dosaggio e/o della frequenza respiratoria, provoca l'arresto dell'attività motoria. Un controllo immediato può essere ottenuto mediante la somministrazione in dose unica di una piccola quantità di miorellassanti. Lo studio del flusso ematico e del metabolismo cerebrale in volontari sani, durante le variazioni del tracciato EEG, non ha dimostrato l'esistenza di ipossia cerebrale ed il risveglio è apparso normale. Ethrane dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti che siano considerati sensibile alle stimolazioni corticali prodotte da questo farmaco. Test sulla funzione intellettiva non hanno mostrato nessun peggioramento della performance in seguito a prolungata anestesia con enflurano e ciò potrebbe o non potrebbe essere associato con tale attività. Poichè i livelli di anestesia possono subire facilmente e rapidamente variazioni, devono essere usati solamente vaporizzatori che erogano con una certa precisione quantità stabilite di anestetico.

E' utile accertare che non esistano danni od insufficienza funzionale del fegato e rene. Non è stato ancora chiarito il problema di un supposto nesso causale fra ripetute anestesi con Ethrane ed insorgenza di danni epatici. Fino a che non si disporrà di dati sicuri si dovrà evitare di sottoporre ad ulteriori anestesi con Ethrane quei pazienti che dopo la somministrazione di Ethrane abbiano accusato febbre di non accertata origine o ittero.

Quando è stato usato nel taglio cesareo, maggiori concentrazioni di Ethrane possono determinare rilassamento e aumento di sanguinamento uterini. Ethrane, come altri anestetici inalatori, può causare un leggero decremento nella funzione intellettiva per 2 o 3 giorni dopo l'anestesia. Come con altri anestetici,

piccoli cambiamenti d'umore e i sintomi dell'anestesia possono persistere per alcuni giorni dopo somministrazione.

È stato riportato che esposizioni precedenti agli anestetici alogenati, specialmente se l'intervallo di tempo è inferiore a tre mesi, possono aumentare il rischio di danno epatico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Ipertermia maligna

In soggetti predisposti, gli anestetici inalatori, incluso enflurane, potrebbero provocare uno stato ipermetabolico della muscolatura scheletrica con aumentata richiesta di ossigeno e la conseguente sindrome clinica conosciuta come ipertermia maligna.

La sindrome clinica dell'ipertermia maligna comprende rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmie e pressione arteriosa instabile. Alcuni di questi segni non specifici possono anche presentarsi durante un'anestesia leggera, ipossia acuta, ipercapnia e ipovolemia.

L'aumento del metabolismo in generale può tradursi nella presenza di un innalzamento della temperatura corporea (che potrebbe aumentare rapidamente, precocemente o tardivamente in base al caso, ma spesso non rappresenta il primo segno della comparsa di un metabolismo accelerato) ed in un aumentato impiego del sistema di adsorbimento di CO₂ (canestro surriscaldato). La PaO₂ e il pH possono diminuire e si possono manifestare iperpotassiemia e deficit di basi. Il trattamento dell'ipertermia maligna consiste nella sospensione dell'anestetico inalatorio, la somministrazione I.V. di dantrolene sodico e l'attuazione di una terapia di supporto.

Tale terapia impone l'adozione di tutte le misure più idonee a ripristinare una normale temperatura corporea, il supporto respiratorio e circolatorio in base alle esigenze e la gestione degli squilibri idro-elettrolitico-acido-base. (Consultare le informazioni fornite nel foglietto illustrativo sul dantrolene sodico per via endovenosa al fine di disporre di ulteriori informazioni sulla gestione del paziente).

Un eventuale danno renale potrebbe presentarsi in tempi successivi, e il flusso urinario dovrebbe essere supportato, quando possibile.

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari casi di aumento dei livelli sierici di potassio che hanno provocato aritmie cardiache ed il decesso di pazienti in età pediatrica durante il decorso postoperatorio.

I pazienti affetti da malattia neuromuscolare latente o conclamata, in particolare dalla distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere maggiormente vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato alla maggior parte di questi casi, ma non a tutti. Questi pazienti hanno presentato anche aumenti significativi dei livelli sierici di creatinina ed in alcuni casi, sono state registrate modificazioni di valori delle urine corrispondenti ad un quadro di una mioglobinuria. Nonostante le analogie che tale quadro clinico presenti con l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha manifestato segni e sintomi di rigidità muscolare o della presenza di uno stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'aritmia resistente, in quanto esso rappresenta una valutazione conseguente per la malattia neuromuscolare latente.

INTERAZIONI:

L'azione di rilassanti non depolarizzanti è potenziata dall'Ethrane, cosicché dovrebbero essere usate quantità inferiori dell'usuale di tali farmaci in concomitanza con la somministrazione di Ethrane.

La concomitante somministrazione di adrenalina per via sub-cutanea, topica, o per via iniettiva e di Ethrane può dar luogo ad aritmie cardiache; si eviti quindi la somministrazione endovenosa di adrenalina. Evitare l'uso concomitante di Ethrane con antidepressivi triciclici specialmente se presente una storia di convulsioni o quando sono necessarie iperventilazione o elevate concentrazioni di anestetico.

Test di laboratorio

La ritenzione di Bromosulfaleina (BSP) è in alcuni casi moderatamente elevata nel periodo post operatorio. Ciò può essere correlato con l'effetto dell'operazione dal momento in cui l'anestesia prolungata (da cinque a sette ore) in soggetti volontari non determina aumento della BSP.

AVVERTENZE SPECIALI

Si raccomanda di fare attenzione nel seguire le istruzioni dei produttori di adsorbenti di CO₂. Sono stati riportati rari episodi di estremo calore, fumo e/o fuoco spontaneo nel circuito dell'anestesia durante una anestesia generale effettuata con farmaci di questa classe in concomitanza all'uso di adsorbenti della CO₂ disidratati, in modo particolare quelli contenenti idrossido di potassio (es. Baralyme). Qualora il medico sospetti che l'adsorbente della CO₂ possa essere disidratato, dovrebbe sostituirlo prima della somministrazione di Enflurane. L'indicatore dello stato di idratazione della maggior parte degli adsorbenti della CO₂ non necessariamente vira di colore in seguito a disidratazione. Inoltre, la mancanza di una significativa variazione di colore non dovrebbe essere considerata come certezza di una adeguata

idratazione. Gli adsorbenti della CO₂ dovrebbero essere sostituiti routinariamente indipendentemente dallo stato dell'indicatore. È stato segnalato che se Ethrane interagisce con il filtro a idrossido di bario o a calce non perfettamente idratato si assiste alla formazione di monossido di carbonio. L'inalazione di monossido di carbonio determina, nei pazienti esposti, livelli elevati di carbossiemoglobina; quest'ultima risulta tossica a basse concentrazioni e non facilmente rilevabile con i comuni sistemi di monitoraggio, quale la pulsossimetria. Ogni qualvolta un paziente sottoposto ad anestesia in circuito chiuso con il prodotto sviluppi un'ipossia non correggibile con i comuni mezzi terapeutici, risulta opportuna una misurazione diretta della carbossiemoglobina. Ogni precauzione va inoltre presa per evitare la disidratazione del filtro a calce.

Gravidanza ed allattamento. Gravidanza. Poiché non vi è un'adeguata esperienza sugli effetti di Ethrane nella donna gravida, non è stata dimostrata l'innocuità dell'anestetico in gravidanza.

Allattamento non è noto se Ethrane è escreto nel latte materno pertanto particolare attenzione deve essere prestata quando Ethrane è somministrato ad una donna che allatta.

Concentrazioni elevate determinano rilasciamento uterino.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Ethane può essere somministrato impiegando vaporizzatori appositamente costruiti e calibrati per erogare Ethrane.

Se si vogliono usare vaporizzatori a saturazione non calibrati, la Abbott Srl è a disposizione per tutte le informazioni necessarie.

Premedicazione. La premedicazione deve essere effettuata tenendo conto della necessità del singolo paziente e del fatto che in seguito alla somministrazione di Ethrane le secrezioni sono lievemente stimolate e la frequenza cardiaca rimane costante. E' facoltativo l'uso di farmaci anticolinergici.

Induzione. L'induzione può essere ottenuta somministrando Ethrane con ossigeno puro od in combinazione con una miscela di ossigeno e protossido di azoto. In queste condizioni si può riscontrare un qualche eccitamento. Per provocare la perdita di coscienza può essere usata anche una dose ipnotica di un barbiturico ad azione breve seguito dalla miscela.

In generale concentrazioni di enflurane dal 2,0% fino al 4,5% determinano anestesia chirurgica in sette/dieci minuti. Si consiglia di iniziare la fase dell'induzione con Ethrane alla concentrazione dello 0,5% e di aumentare gradualmente di altri 0,5% ogni pochi atti respiratori fino a raggiungere il livello dell'anestesia chirurgica. La concentrazione a questo livello deve essere inferiore al 4%.

Mantenimento. I livelli di anestesia chirurgica possono essere mantenuti con concentrazioni di Ethrane allo 0,5-3%. Le concentrazioni di mantenimento non devono eccedere il 3,0%.

Con questo dosaggio si ha un'azione miorelaxante adeguata per l'esecuzione di interventi chirurgici a livello addominale. Se è necessaria un'azione miorelaxante più accentuata, si possono somministrare dosi supplementari di miorelaxanti.

Per mantenere i valori delle pCO₂ arteriosa a valori medi di 35-45 mm/Hg è preferibile la semplice ventilazione all'iper o ipoventilazione, in modo da ridurre una possibile eccitazione del S.N.C.

In assenza di altre complicazioni, i livelli di pressione arteriosa durante il mantenimento sono in funzione inversa alla concentrazione di Ethrane.

Un'eccessiva caduta della pressione arteriosa (a meno che non sia dovuta all'ipovolemia) può essere causata da un piano profondo di anestesia e in ogni caso deve essere corretta mediante un alleggerimento del livello di anestesia.

Risveglio. La concentrazione di Ethrane può essere ridotta allo 0,5% verso la fine dell'intervento chirurgico o sospesa all'inizio della sutura chirurgica. Cessata la somministrazione di anestetico, il sistema respiratorio del paziente è "lavato" diverse volte con O₂ al 100% fino ad ottenere il completo risveglio.

Taglio Cesareo. Enflurano deve essere ordinariamente somministrato nel range di concentrazione dallo 0,5 all' 1,0% come supplemento ad altri anestetici generali.

SOVRADOSAGGIO

Concentrazioni elevate determinano rilasciamento uterino.

In caso di iperdosaggio occorre sospendere la somministrazione dell'anestetico, controllare la pervietà delle vie respiratorie ed iniziare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro, come richiedono le circostanze.

Un approfondimento del piano di anestesia con Ethrane oltre il dosaggio consigliato può produrre una alterazione dell'EEG caratterizzato da un tracciato con complessi di onde acuminata ad alto voltaggio ed elevata frequenza intervallati da periodi di silenzio elettrico.

Questo tracciato è stato associato talvolta all'attività motoria che, quando avviene, consiste generalmente in spasmo muscolare o clonico di vari gruppi muscolari. Questa attività motoria è autolimitante e può essere interrotta mediante la diminuzione della concentrazione dell'anestetico.

Agenzia Italiana del Farmaco

EFFETTI INDESIDERATI:

Un eccessivo approfondimento del piano di anestesia, in particolare con l'iperventilazione, può provocare attività motoria che si manifesta sotto forma di movimenti tonico-clonici. Durante l'induzione si è osservata l'insorgenza di ipotensione e talvolta depressione respiratoria ed ipossia; tali effetti però ritornarono ai livelli normali all'atto dello stimolo chirurgico. L'incidenza di nausea e vomito nella fase del risveglio è risultata minore rispetto alla maggior parte degli agenti anestetici per inalazione. Occasionalmente si possono verificare casi di vomito o singhiozzo, brividi. In rari casi sono state osservate aritmie transitorie. In alcuni casi, in seguito alla somministrazione di Ethrane, si è osservato un lieve aumento della concentrazione sierica di glucosio e questa eventualità deve essere presa in considerazione quando Ethrane è somministrato a pazienti diabetici.

E' stato osservato un aumento della conta dei globuli bianchi. Non è stato comunque determinato se ciò dipenda dall'uso di Ethrane o dallo stimolo chirurgico.

E' stata osservata l'insorgenza di lesioni epatiche inattese, comprese le disfunzioni epatiche.

Raramente, l'anestesia indotta con enflurane può essere seguita dalla presenza di un danno epatico lieve, moderato o grave di etiologia sconosciuta o dall'insorgenza di un'insufficienza epatica. Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di necrosi epatica associate all'uso di potenti anestetici volatili incluso Ultane[®] Sevoflurane. Le transaminasi possono risultare aumentate e possono essere trovate le prove istologiche del danno. Le alterazioni istologiche non sono né uniche né conformi. In svariati casi, non è stato possibile escludere che enflurane sia stato la causa del danno o abbia rappresentato la causa che contribuisca alla comparsa del danno epatico.

L'incidenza di questa inspiegabile epatotossicità a seguito di somministrazione di enflurane non è nota, ma sembra essere rara e non dose-correlata.

Rari casi di ipersensibilità (inclusi rash, broncospasmo o shock anafilattico) sono stati riportati con gli agenti anestetici inalatori, in particolare in associazione ad esposizione occupazionale prolungata. L'etiologia delle reazioni anafilattiche osservate durante l'esposizione all'anestetico inalatorio è, comunque, poco chiara a causa della concomitante esposizione a diversi farmaci, molti dei quali sono noti causare questo tipo di reazioni.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Trattandosi di un anestetico volatile, una volta aperta la confezione, il prodotto evapora completamente.

Evitare perdite per esposizione e per cattiva chiusura del flacone.

Ethane è un liquido incolore, stabile senz'alaggiunta di sostanze stabilizzanti, di odore etereo, piacevole.

I vapori di enflurano in presenza di ossigeno, aria o di una miscela di ossigeno-protossido di azoto, non sono esplosivi né infiammabili per l'intera gamma di concentrazioni anestetiche alla pressione atmosferica ed a temperatura comprese tra i 22°C e i 45°C.

Campioni di Ethrane, contenuti in bottiglie limpide ed incolori, sono stati esposti per cinque anni alla luce solare indiretta e l'esame gas-cromatografico non ha rilevato alcuna variazione nella composizione del farmaco.

Lo stesso risultato si ottenne esponendo direttamente per 30 ore i campioni di Ethrane a luce U.V. di 2 amp., 115 V, 60 cicli.

Ethane, disperso per oltre sei mesi in una base forte, come una soluzione 1N di metossido-metanolo, non ha alterato il titolo della soluzione, indice di stabilità in basi forti.

Ethane non si altera quando è veicolato con ossigeno e vapore acqueo per 19 ore attraverso la calce sodata mantenuta alla temperatura di 40°C.

Inoltre Ethrane non corrode l'alluminio, lo stagno, l'ottone, il ferro ed il rame.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

COMPOSIZIONE

100 g di liquido contengono: Enflurane (2-cloro-1,1,2 trifluoroetil-difluorometil etere) 99,9 g

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO:

Liquido per inalazione

Flacone da 250 ml con security lock

Flacone da 300 ml

Non sono presenti nel liquido sostanze additive o stabilizzanti.

Caratteristiche chimico- fisiche:

Peso molecolare	184,5
Punto di ebollizione (760 mm/Hg)	55,5°C - 57,5°C
Indice di rifrazione n_D^{20}	1,3026 - 1,3030
Peso specifico a 25°/25°C	1,517
Tensione di vapore a 20°C	174,5
25°C	217,7
36°C	345,2

Coefficienti di ripartizione (a 37°C):

Acqua/gas	0,82
Sangue/gas	1,91
Olio/gas	98,5

Coefficienti di ripartizione (a 25°C nella gomma e nelle materie plastiche):

Gomma conduttiva	74,0
Gomma butilata	90,0
Polivinilcloruro	120,0
Polietilene	2,0
Purezza (determ. con gas-cromatogr.)	99,9%
Infiammabilità in aria	Nessuna
Infiammabilità in ossigeno	Nessuna

(nell'arco dell'intera gamma di concentrazioni, alle temperature comprese fra i 22°C ed i 45°C ed alla pressione di 743 mm/Hg).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABBVIE Srl - S.R. 148 Pontina km 52 snc - 04011 Campoverde di Aprilia (LT)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

ABBOTT Srl - Campoverde di Aprilia (LT)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: dicembre 2012