

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

FORANE liquido per inalazione

2. Composizione qualitativa e quantitativa

100 ml contengono:

Isoflurano 100 ml

3. Forma farmaceutica

Liquido per inalazione. Liquido incolore, stabile, senza aggiunta di stabilizzanti chimici, con un odore etereo, leggermente pungente, di muffa.

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Forane è indicato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale.

Non si dispone di dati validi che permettano di stabilire la sua applicazione in anestesia ostetrica o nei bambini di età inferiore a 2 anni.

4.2. Posologie e modo di somministrazione

Si devono utilizzare vaporizzatori specificamente calibrati per l'isoflurano (Forane) di modo che la concentrazione di anestetico somministrata sia accuratamente controllata.

Anestesia generale

I valori della MAC per l'isoflurano diminuiscono all'aumentare dell'età, scendendo da una media, in ossigeno, del 1,28% in pazienti ventenni a una media del 1,15% nei pazienti quarantenni, fino a una media del 1,05% nei pazienti sessantenni.

Per i neonati la MAC dell'isoflurano in ossigeno è 1,6%, nei bambini da 1 a 6 mesi è 1,87% e da 6 a 12 mesi è 1,80% (vedere anche tabella in fondo al paragrafo 4.2).

Premedicazione

La premedicazione deve essere scelta in ragione delle condizioni di ciascun paziente tenendo conto del fatto che le secrezioni sono leggermente stimolate dal Forane.

L'utilizzazione di farmaci anticolinergici è quindi una questione di scelta, ma la sua utilizzazione è consigliabile nella induzione pediatrica.

Induzione

Si raccomanda di utilizzare una dose ipnotica di un barbiturico ad azione ultra breve al fine di evitare l'insorgenza occasionale di tosse, di blocchi respiratori o spasmi laringei che possono verificarsi allorchè l'induzione viene ottenuta con Forane e solo ossigeno o in combinazione con miscele di ossigeno- protossido di azoto.

Aumentare gradualmente di 0.5 in 0.5 la concentrazione di Forane fino a raggiungere la concentrazione desiderata. Concentrazioni varianti fra 1.5-3%, generalmente sono sufficienti per ottenere una anestesia chirurgica in 7-10 minuti.

Mantenimento

I livelli chirurgici di anestesia possono essere mantenuti con una concentrazione di Forane dall'1% al 2,5%, allorchè quest'ultima venga somministrata insieme a miscela di protossido di azoto ed ossigeno. Allorchè Forane viene somministrato con ossigeno solo può essere necessario aumentare la concentrazione di Forane fino al 3-3,5%. Con tale concentrazione il rilassamento muscolare è sufficiente per la chirurgia intra-addominale. Se si rendesse necessario un rilassamento muscolare più pronunciato, si possono utilizzare dosi addizionali di miorellassanti.

In assenza di altre complicazioni il livello della pressione ematica durante il mantenimento è inversamente proporzionale alla concentrazione di Forane. Eccessivi abbassamenti pressori (eccetto quelli dovuti a ipovolemia) possono essere correlati alla profondità della narcosi ed in questi casi possono essere corretti alleggerendo l'anestesia.

Pazienti anziani

Come per gli altri anestetici sono richieste minori concentrazioni per mantenere l'anestesia chirurgica nei pazienti anziani. Per i valori della MAC fare riferimento alla tabella in fondo al paragrafo 4.2.

Risveglio

La concentrazione di Forane può essere ridotta allo 0,5% verso la fine dell'intervento chirurgico o essere ridotta a zero alla fine della sutura della cute.

Allorchè la somministrazione di tutti gli agenti anestetici viene interrotta, sarà conveniente ventilare più volte il sistema respiratorio del paziente con il 100% di ossigeno sino al completo risveglio.

Apparecchiature per la somministrazione

Si raccomanda di vaporizzare Forane attraverso un vaporizzatore "flow-through" tarato specificatamente per questo anestetico di modo che la concentrazione di anestetico somministrata possa essere accuratamente controllata.

Poichè il Forane non contiene stabilizzanti non sarà alterata nè la taratura, nè il funzionamento delle apparecchiature.

Possono essere utilizzati anche vaporizzatori che producano un vapore saturo a flussi ottimali anche se non sono appositamente tarati per il Forane.

Se si dovesse usare vaporizzatore a gorgogliamento (non tarato per il Forane), la seguente formula può essere utilizzata per calcolare i flussi gassosi dei vaporizzatori a temperature ambienti differenti.

$$F_V = \frac{\frac{\%}{100} \times F_T (P_A - P_V)}{P_V}$$

dove:

P_A = pressione atmosferica

P_V = pressione dei vapori di Forane

F_V = flusso di gas passato nel vaporizzatore (ml/minuto)

F_T = flusso totale di gas utilizzato (ml/minuto)

% = concentrazione di Forane

Poichè la temperatura ambiente iniziale dell'anestetico liquido nel vaporizzatore decresce leggermente nel corso del tempo, come indicato dal termometro, il valore di P_V nella formula deve essere periodicamente corretto al fine di fornire sempre un flusso di gas corretto che passi nel vaporizzatore (F_V).

Tutti i valori sono basati sulla supposizione che il vaporizzatore fornisca un vapore saturo. Un flusso eccessivamente elevato e/o bassi livelli di liquido riducono la concentrazione indicata.

MAC (Concentrazione alveolare minima) nell'uomo

Età	100% ossigeno	70% N ₂ O
0-1 mesi	1,60	
1-6 mesi	1,87	
6-12 mesi	1,80	
26 ± 4	1,28	0,56
44 ± 7	1,15	0,50
64 ± 5	1,05	0,37

4.3. Controindicazioni

Forane è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota all'isoflurano o ad altro anestetico alogenato.

Forane è anche controindicato in pazienti con nota o sospetta disposizione genetica all'ipertermia maligna.

Controindicato in gravidanza, allattamento; controindicato nei bambini di età inferiore a due anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ad un livello profondo di anestesia l'isoflurano aumenta rapidamente il flusso cerebrale di sangue. Può verificarsi un aumento transitorio della pressione del flusso cerebro spinale che viene rapidamente ristabilita con l'iperventilazione. Perché si possa far variare facilmente e rapidamente i livelli di anestesia, dovranno essere utilizzati solo dei vaporizzatori che producano una erogazione che potrà essere verificata con precisione ragionevole. L'ipotensione e la depressione respiratoria aumentano man mano che l'anestesia si approfondisce. Sono state ricevute segnalazioni di prolungamento del QT, associate con torsione di punta (in casi eccezionali fatali). Bisogna fare attenzione quando l'isoflurano viene somministrato in pazienti a rischio per prolungamento del QT.

Bisogna fare attenzione nella somministrazione dell'anestesia generale, incluso l'isoflurano, in pazienti con disordini mitocondriali.

L'isoflurano, come altri agenti inalatori, ha effetti rilassanti sull'utero con potenziale rischio di sanguinamento uterino. Giudizio clinico deve essere osservato quando si usa l'isoflurano durante l'anestesia ostetrica. Occorre prendere in considerazione l'uso della più bassa concentrazione di isoflurano nelle operazioni ostetriche.

Sono stati segnalati casi isolati di aumento dei livelli di carbossiemoglobina con l'uso di agenti anestetici fluorinati quali: desflurano, enflurano ed isoflurano.

Non si sono prodotte significative concentrazioni di monossido di carbonio quando sono stati usati normali adsorbenti idratati.

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, deve sostituirlo prima della somministrazione di Isoflurano. 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 deve essere considerata come certezza di una adeguata idratazione. Gli adsorbenti della CO₂ devono essere sostituiti routinariamente indipendentemente dallo stato dell'indicatore.

Generale

Come con altri anestetici generali, Forane deve essere somministrato solo in ambienti adeguatamente equipaggiati da personale che conosce la farmacologia della sostanza e qualificato nel trattare il paziente anestetizzato. Perché si possa far variare facilmente e rapidamente i livelli di anestesia con isoflurano, dovranno essere utilizzati solo dei vaporizzatori che producano una erogazione che potrà essere verificata con precisione ragionevole. Il grado di ipotensione e depressione respiratoria possono fornire indicazioni sul grado di profondità dell'anestesia.

In casi rari, dati clinici hanno dimostrato che l'isoflurano può provocare danni epatici che vanno da un moderato e transitorio aumento degli enzimi epatici sino alla necrosi epatica fatale.

È stato riportato che una precedente esposizione agli anestetici alogenati, specialmente se l'intervallo di tempo è inferiore a 3 mesi, può aumentare il rischio di potenziale danno epatico.

Indipendentemente dall'anestetico utilizzato, il mantenimento di una emodinamica normale è importante al fine di evitare ischemia del miocardio nei pazienti con coronaropatia.

Come per altri agenti alogenati, Forane deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti che presentano ipertensione intracranica. In tali casi è eventualmente necessaria l'iperventilazione.

L'azione dei rilassanti non depolarizzanti è marcatamente potenziata con l'isoflurano.

L'isoflurano deve essere utilizzato con cautela per quei pazienti che possono sviluppare broncocostrizione poiché può verificarsi broncospasmo (vedere paragrafo 4.8).

L'isoflurano può causare depressione respiratoria, che può essere aumentata dalla pretrattamento con narcotici o altri agenti che causano depressione respiratoria. La respirazione deve essere monitorata e, se necessario, assistita (vedere paragrafo 4.8).

L'isoflurano, così come altri anestetici generali, può causare un lieve decremento della funzione intellettiva per due-quattro giorni dopo l'anestesia. Come per altri anestetici, piccoli cambi di umore e sintomi possono persistere fino a sei giorni dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.7).

È stato segnalato che se Forane 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 pulsiossimetria.

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.

Bambini sotto due anni di età

Isoflurano può essere usato nei neonati e lattanti sotto i due anni di età con un margine accettabile di efficacia e sicurezza ed è compatibile con tutti i farmaci comunemente usati nella pratica dell'anestesia.

Ipertermia maligna

In soggetti predisposti, l'anestesia con isoflurano può innescare uno stato ipermetabolico della muscolatura scheletrica che porta ad una aumentata richiesta di ossigeno e alla conseguente sindrome clinica conosciuta come ipertermia maligna. La sindrome clinica dell'ipertermia maligna comprende aspetti non specifici, come 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 in un innalzamento della temperatura corporea (che può aumentare rapidamente, precocemente o tardivamente secondo il caso, ma spesso non rappresenta il primo segno della comparsa di un metabolismo aumentato) e 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'agente innescante (es. Isoflurano), la somministrazione ev di dantrolene sodico e 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 foglio illustrativo sul dantrolene sodico per via endovenosa per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente).

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

Iperkaliemia perioperatoria

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 creatininchinasi 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 o sintomi di rigidità muscolare o della presenza di uno stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per il trattamento dell'iperkaliemia e delle aritmie resistenti, in quanto esso rappresenta una valutazione conseguente per la malattia neuromuscolare latente.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tutti i rilassanti muscolari sono marcatamente potenziati dall'isoflurano. L'effetto è più profondo con gli agenti non depolarizzanti. La neostigmina ha un effetto sui rilassanti non-depolarizzanti, ma non ha effetto sull'azione rilassante dell'isoflurano stesso. Tutti i comuni miorilassanti usati sono compatibili con Forane.

Interazioni riscontrate verso:

Agenti beta-simpaticomimetici quali isoprenalina e agenti alfa- e beta-simpaticomimetici quali adrenalina e noradrenalina devono essere usati con cautela durante la sedazione con isoflurano, a causa del potenziale rischio di aritmia ventricolare.

MAO-inibitori non selettivi: rischio di crisi durante l'operazione. Il trattamento deve essere interrotto 15 giorni prima l'intervento chirurgico.

L'uso concomitante di isoflurano e isoniazide può aumentare il rischio di potenziamento degli effetti epatotossici.

Isoflurano può causare una marcata ipotensione nei pazienti trattati con calcio antagonisti, in particolare con i derivati della diidropiridina.

Deve essere prestata attenzione quando i calcio antagonisti sono usati in concomitanza con anestetici inalatori a causa del rischio di effetti inotropi negativi aggiuntivi.

Gli oppioidi, le benzodiazepine e altri agenti sedativi sono associati alla depressione respiratoria. Deve essere prestata attenzione quando questi agenti sono somministrati in concomitanza con isoflurane.

Interazioni richiedenti precauzione durante l'utilizzo:

Simpaticomimetici ad azione indiretta (anfetamine e loro derivati, psicostimolanti, farmaci che inibiscono l'appetito, efedrina e suoi derivati): rischio di ipertensione perioperatoria. In pazienti che devono sottoporsi ad intervento elettivo, sarebbe ideale interrompere il trattamento diversi giorni prima dell'intervento.

Adrenalina, da iniezioni sottocutanee o gengivali: rischio di aritmia ventricolare grave come conseguenza dell'aumento della frequenza cardiaca, sebbene la sensibilità miocardica riguardo l'adrenalina sia più bassa con l'utilizzo di isoflurane che nel caso di alotano.

Le reazioni di compenso cardiovascolare possono essere compromesse da beta-bloccanti. La MAC (concentrazione minima alveolare) è ridotta con la co-somministrazione negli adulti di N₂O (vedere paragrafo 4.2).

4.6. Gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza

Poichè non esiste esperienza valida sulla donna gravida, non è stata dimostrata la sua sicurezza in gravidanza. *Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva.*

Isoflurano deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici superano i potenziali rischi.

L'isoflurano, come altri agenti inalatori, ha effetti rilassanti sull'utero con un potenziale rischio di sanguinamento uterino. Deve essere osservato un parere clinico quando si usa isoflurano durante l'anestesia ostetrica.

Occorre prendere in considerazione di utilizzare la più bassa concentrazione possibile di isoflurano in operazioni ostetriche.

Uso in taglio cesareo

L'isoflurano, in concentrazioni superiori allo 0.75%, ha dimostrato di essere sicuro ed efficace per il mantenimento dell'anestesia durante il parto cesareo.

Allattamento

Non è noto se il farmaco viene escreto con il latte materno. Pertanto, è necessario utilizzare la massima cautela nell'utilizzo di Forane durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che le prestazioni di attività che richiedono attenzione mentale, come un veicolo a motore o macchinari pericolosi, può essere compromessa per 2-4 giorni dopo l'anestesia con Isoflurano. Come con altri anestetici, piccoli cambi di comportamento e funzioni intellettive possono persistere fino a 6 giorni dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati riscontrati nella somministrazione di Forane sono generalmente estensioni dose-dipendenti degli effetti farmacofisiologici ed includono depressione respiratoria, ipotensione ed aritmie.

Possibili effetti indesiderati gravi includono ipertermia maligna, iperkaliemia, aumento della creatinasi sierica e mioglobinuria (vedere paragrafo 4.4).

È stato osservato l'arresto cardiaco, bradicardia e tachicardia con l'inalazione di farmaci anestetici generali incluso isoflurano.

Sono state ricevute segnalazioni di prolungamento del QT associate a torsione di punta (in casi eccezionali fatali).

Sono stati riportati broncospasmo e laringospasmo dovuti ad irritazione delle vie aeree durante l'inalazione di anestetici volatili.

Sono stati osservati con isoflurano cambiamenti elettroencefalografici e convulsioni .

Isoflurano potenzia gli effetti dei farmaci miorellassanti, in particolare dei miorellassanti non-depolarizzanti, e la MAC è ridotta dalla co-somministrazione di N₂O negli adulti.

Sono stati segnalati casi isolati di aumento dei livelli di carbossiemoglobina con l'uso di agenti anestetici fluorinati quali: desflurano, enflurano ed isoflurano.

L'Isoflurano, come altri agenti inalatori, ha effetti rilassanti sull'utero con potenziale rischio di sanguinamento uterino

Nel periodo post-operatorio sono stati osservati brividi, nausea, vomito, agitazione e delirio ed ileo.

Sono stati osservati aumenti transitori della glicemia, bilirubinemia, creatininemia sierica con diminuzione della azotemia, del colesterolo sierico, della fosfatasi alcalina.

Come per tutti gli altri agenti anestetici, sono stati osservati aumenti transitori nella conta dei globuli bianchi, persino in assenza di stress chirurgico.

b. Riassunto tabulato delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra gli effetti indesiderati riscontrati negli studi clinici e da esperienza post-marketing.

La Frequenza non può essere valutata dai dati disponibili, pertanto è "Non nota".

Elenco delle più frequenti reazioni avverse al farmaco		
<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazioni avverse</u>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Carbossiemoglobinemia ²
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione anafilattica ¹ Ipersensibilità ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Iperkaliemia ² Glucosio ematico aumentato
Disturbi psichiatrici	Non nota	Agitazione Vaneggiamento Umore alterato ⁵
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Convulsione Alterazione mentale ⁴
Patologie cardiache	Non nota	Aritmia
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ² Emorragia ³
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Broncospasmo ² Dispnea ¹ Sibilo ¹ Depressione respiratoria ² Laringospasmo ²
Patologie gastrointestinali	Non nota	Ileo Vomito Nausea
Patologie epatobiliari	Non nota	Necrosi epatica ² Traumatismo epatocellulare ² Bilirubina ematica aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Tumefazione del viso ¹ Dermatite da contatto

		Eruzione cutanea ¹
Patologie renali e urinarie	Non nota	Creatininemia aumentata Azotemia ridotta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Ipertermia maligna ² Fastidio al torace ¹ Brividi
Esami diagnostici	Non nota	Conta dei leucociti aumentata ¹ Enzima epatico aumentato ² Fluoruro aumentato ¹ Elettroencefalogramma anormale Colesterolo ematico diminuito Fosfatasi alcalina ematica diminuita
<p>1 vedere paragrafo 4.8 (c)</p> <p>2 vedere paragrafo 4.4</p> <p>3 nelle pazienti in procinto di interrompere la gravidanza</p> <p>4 può causare una lieve diminuzione della funzione intellettiva per 2-4 giorni dopo l'anestesia. Vedere paragrafo 4.4</p> <p>5 piccoli cambiamenti di umore e sintomi possono persistere fino a 6 giorni. Vedere paragrafo 4.4</p>		

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Si è osservato un aumento transitorio del numero dei globuli bianchi, anche se in assenza di stress chirurgici.

L'impiego clinico ha dimostrato che isoflurano può determinare danno epatico che può andare da un moderato aumento temporaneo degli enzimi epatici fino alla necrosi epatica in circostanze molto rare.

Sono stati riportati rari casi di ipersensibilità (inclusa dermatite da contatto, eruzione cutanea, dispnea, sibilo, fastidio al torace, tumefazione del viso o reazione anafilattica) specialmente nelle esposizioni professionali prolungate ad agenti anestetici, incluso l'isoflurano. Queste reazioni sono state confermate da test clinici (ad es. test alla metacolina).

L'eziologia delle reazioni anafilattiche osservate durante l'esposizione all'anestetico inalatorio è comunque non chiara a causa della esposizione concomitante a più farmaci, molte delle quali sono noti causare queste reazioni.

Lievi aumenti sierici del fluoro inorganico possono verificarsi durante e dopo l'anestesia con isoflurano, a causa della biodegradazione dell'agente. E' improbabile che i bassi livelli sierici di fluoro inorganico osservati (media 4.4 $\mu\text{mol/l}$ in uno studio) possano causare tossicità renale, poichè questi sono ben al di sotto del livello soglia proposto per la tossicità renale.

d. Popolazione pediatrica

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti dei livelli di potassio sierico che hanno determinato aritmie cardiache e morte in pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio (vedere paragrafo 4.4)

Durante l'induzione dell'anestesia il flusso salivare e le secrezioni tracheobronchiali possono aumentare e ciò può causare laringospasmo (vedere paragrafo 4.4).

e. Altre popolazioni speciali

Disturbo neuromuscolare:

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti dei livelli di potassio sierico che hanno determinato aritmie cardiache e morte in pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio. Pazienti con latente o manifesta patologia neuromuscolare, in particolare la distrofia muscolare di Duchenne, appaiono essere maggiormente sensibili (vedere paragrafo 4.4).

Anziani:

Sono normalmente richieste minori concentrazioni di isoflurano per mantenere l'anestesia chirurgica nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Si sono verificati leggeri aumenti a livello di siero di fluoruro inorganico dopo l'anestesia con isoflurano, a causa della biodegradazione dell'agente. E' improbabile che i bassi livelli sierici di fluoruro inorganico osservati possano causare tossicità renale, in quanto questi sono ben al di sotto dei livelli di soglia proposti per la tossicità renale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell' Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Sono state osservate ipotensione e depressione respiratoria. Si raccomanda un attento monitoraggio della pressione sanguigna e della respirazione. Misure di supporto possono rendersi necessarie per correggere l'ipotensione e la depressione respiratoria causate da livelli di anestesia eccessivamente profondi.

In caso di iperdosaggio, o ciò che può sembrare sovradosaggio, interrompere la somministrazione del farmaco, verificare se le vie respiratorie sono libere e iniziare una ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici generali per inalazione

Codice ATC: N01AB06.

Caratteristiche chimico-fisiche

Peso molecolare	184,5
Punto di ebollizione in °C/760 mmHg	48,5°C
Indice di rifrazione n_D^{20}	1,2990-1,3005
Peso specifico 25°/25°C	1,496
Pressione di vapore in mmHg (*)	
a 18°C	218
a 20°C	238
a 22°C	261
a 24°C	285
a 25°C	295
a 26°C	311
a 30°C	367
a 35°C	450

(*) Equazione per il calcolo della pressione di vapore:

$$\log_{10} P_{\text{vap}} = A + \frac{B}{\text{-----}} \text{ in cui } A = 8,056$$

T

B = -1664,58
T = °C+273,16 (Kelvin)

Coefficiente di ripartizione a 37°C:

acqua/gas	0,61
sangue/gas	1,43
olio/gas	90,8

Coefficiente di ripartizione a 25°C - caucciù e plastica

Caucciù conduttore/gas	62,0
Caucciù al butile/gas	75,0
Cloruro di polivinil/gas	110,0
Polietilene/gas	ca. 2,0
Poliuretano/gas	ca. 1,4
Acetato di butile/gas	ca. 2,5

Purezza per cromatografia in fase gassosa: >99,9%

Infiammabilità:

in ossigeno o protossido di azoto a 9 Joule/sec e a 23°C: ininfiammabile.

In ossigeno o protossido di azoto a 900 Joule/sec e a 23°C: ininfiammabile alle concentrazioni anestetiche.

Isoflurano è un anestetico per inalazione. L'induzione e, soprattutto, il risveglio da anestesia con Isoflurano sono rapidi.

Isoflurano possiede una leggera agrezza che frena la rapidità dell'induzione quando lo si utilizza con solo ossigeno.

Anche se una leggera asprezza può limitare il rapporto di induzione, non sembrano essere stimolate l'eccessiva salivazione e le secrezioni tracheobronchiali. I riflessi faringei e laringei diminuiscono rapidamente. I livelli di anestesia possono essere rapidamente modificati con Isoflurano. Il ritmo cardiaco rimane stabile. La respirazione spontanea decresce così aumenta l'anestesia e deve essere strettamente monitorata e supportata quando necessario.

La pressione sanguigna si abbassa nel corso dell'induzione e ritorna a valori quasi normali sotto la stimolazione chirurgica. respirazione controllata e con PaCO₂ normale, la gittata cardiaca si mantiene stabile malgrado l'approfondimento dell'anestesia, soprattutto per l'accelerazione del ritmo cardiaco che compensa la riduzione in volume emesso. L'ipercapnia che accompagna la respirazione spontanea nel corso dell'anestesia con Isoflurano, accresce ancora il ritmo cardiaco e fa salire la gittata cardiaca oltre i valori

raggiunti nello stato di veglia. Isoflurano sensibilizza il miocardio all'adrenalina (epinefrine) somministrata per via esogena.

Aumenti della pressione del fluido cerebrospinale possono essere prevenuti o ripristinati attraverso l'iperventilazione del paziente prima o durante l'anestesia.

Variazioni elettroencefalografiche e convulsioni sono estremamente rare con l'isoflurano. In generale l'isoflurano determina un profilo EEG simile a quello osservato con gli altri anestetici volatili.

Isoflurano sembra sensibilizzare il miocardio all'adrenalina. I dati limitati di cui disponiamo mostrano che l'iniezione sottocutanea di 0,25 mg (50 ml di una soluzione a 1:200.000) di adrenalina (epinefrine) non produce aumento dei ritmi ventricolari nei pazienti anestetizzati con Isoflurano.

Come con altri agenti alogenati, quando la dose anestetica di Isoflurano aumenta, il volume respiratorio decresce ed il ritmo respiratorio rimane invariato. Benchè Isoflurano sia un profondo depressore respiratorio, questa depressione è parzialmente invertita dalla stimolazione chirurgica e ciò anche negli stadi più profondi dell'anestesia. La respirazione deve essere sorvegliata da vicino ed assistita, se necessario. Isoflurano evoca un riflesso di sospiro che richiama quello osservato con etere etilico e con enflurano.

L'approfondimento progressivo dell'anestesia produce degli abbassamenti corrispondenti nella pressione sanguigna. Il flusso sanguigno cerebrale rimane invariato durante l'anestesia leggera con isoflurano ma tende ad aumentare a livelli più profondi di anestesia.

La combinazione protossido di azoto - Isoflurano produce di solito meno diminuzioni della pressione sanguigna di quando viene utilizzato il solo Isoflurano con l'ossigeno. La sorveglianza elettro-cardiografica dimostra che il ritmo cardiaco rimane stabile.

Sotto

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi sul metabolismo eseguiti sull'animale hanno dimostrato che Isoflurano è metabolizzato in modo minimo in confronto ad altri agenti anestetici di utilizzazione usuale. È stata misurata la quantità di Isoflurano estratta dal fegato del maiale nano esposto a questo agente durante un periodo variante da 20 ore ad una settimana.

La quantità di Isoflurano estratta o metabolizzata dal fegato non era che il 2%, confermando così il metabolismo ridottissimo di questo agente. Nel periodo post-operatorio solo lo 0.17% dell'isoflurano somministrato può essere ritrovato nelle urine sotto forma di metaboliti. I valori di picco sierico di fluoro inorganico risultano essere, di solito,

mediamente inferiori a 5 micromoli/litro e si riscontrano circa quattro ore dopo l'anestesia, ritornando ai livelli normali entro le 24 ore. Non sono stati riportati segni di danno renale in seguito alla somministrazione di isoflurano. I metaboliti di isoflurano sono risultati essere non tossici o presenti a concentrazioni troppo basse per essere dannosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti su topi, su ratti e su porcellini d'India comportanti una esposizione cronica a deboli concentrazioni di anestetici, fanno supporre che Isoflurano è meno tossico di altri agenti alogenati. Basandosi su studi complementari su due specie animali, si è dimostrato che i tassi di fluoruri osservati non sono che leggermente superiori a quelli osservati negli animali non esposti. Segni di disturbi della funzione renale non sono stati segnalati dopo somministrazione di Isoflurano.

Si riportano alcuni dati farmacologici:

La DL₅₀ (per via intraperitoneale) nel topo è 6,74 g/kg nelle 24 ore e 5,67 g/kg nelle 72 ore.

Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il Isoflurano non provoca effetti nella fertilità e la riproduzione. Si ignora se il risultato di questi studi sia applicabile all'uomo.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli Eccipienti

Non applicabile

6.2. Incompatibilità:

Isoflurano è compatibile con i farmaci complementari normalmente utilizzati in anestesia.

6.3. Periodo di validità:

5 anni

6.4. Precauzioni particolari 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. La cromatografia in fase gassosa non ha rivelato alcuna modifica nella composizione dei campioni esposti durante cinque anni alla luce solare indiretta in flaconi chiari ed incolore, nè nella composizione di campioni esposti durante 30 ore ad una luce di onde lunghe U.V. di 2 amp., 115 volts e 60 cicli.

Forane, esposto ad una soluzione 1N di metanolo metossido sodico (una base forte) durante più di sei mesi, non ha consumato alcun alcalo; ciò è indice di una forte stabilità basica. Forane non si decompone in presenza di calce sodata e non attacca né l'alluminio, né lo stagno, né l'ottone, né il ferro, né il rame.

6.5. Natura e contenuto del contenitore:

Flacone da 100 ml con Security Lock

Flacone da 150 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:

Abbvie S.r.l. – S.R. 148 Pontina km 52 snc – 04011 Campoverde di Aprilia (LT)

8. Numero dell'Autorizzazione all'immissione in commercio:

FORANE liquido per inalazione –flacone 100 ml con security lock	AIC n. 025206018
FORANE liquido per inalazione – flacone 150 ml	AIC n 025206020

9. Data di prima autorizzazione/Rinnovo dell'autorizzazione:

Forane liquido per inalazione –flacone 100 ml con security lock	29/06/1984
Forane liquido per inalazione – flacone 150 ml	29/10/1994
Rinnovo AIC:	01/06/2010

10. Data di revisione del testo: