

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### AERRANE Liquido per inalazione

Isoflurano

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AERRANE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato AERRANE
3. Come le verrà somministrato AERRANE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AERRANE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è AERRANE e a cosa serve

AERRANE è un medicinale contenente il principio attivo isoflurano, un medicinale appartenente al gruppo di medicinali chiamati "anestetici generali".

AERRANE è usato dall'anestesista per:

- indurre e mantenere l'anestesia generale (stato di incoscienza o sonno) durante gli interventi chirurgici.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato AERRANE

##### Non le verrà somministrato AERRANE

- se è allergico all'isoflurano o ad altri anestetici simili ad AERRANE (elencati al paragrafo 6)
- se lei o qualcuno della sua famiglia ha manifestato un rapido e significativo aumento della temperatura corporea (ipertermia maligna) ed ha precedenti di tale condizione durante un'operazione (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati")
- durante interventi ostetrici
- se dopo un'anestesia ha avuto una malattia del fegato: disfunzione epatica, ingiallimento della pelle, febbre, aumento dei globuli bianchi (leucocitosi o eosinofilia).

#### Avvertenze e precauzioni

Questo medicinale è disponibile soltanto in ospedale. Pertanto, questo medicinale le verrà somministrato unicamente sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

In particolare, prima che le venga somministrato AERRANE, informi il medico:

- se soffre di disturbi del cuore (allungamento del tratto QT associati a torsione di punta)
- se soffre di malattie ereditarie note come "disordini mitocondriali"

- se ha sofferto di disturbi del fegato (disturbi epatici, di cirrosi e di epatiti di origine virale). Il medico può decidere di non darle AERRANE e scegliere un altro tipo di anestesia.
- se soffre di disturbi alle arterie che portano il sangue al cuore (coronarie)
- se soffre di una malattia che colpisce i muscoli e che causa debolezza, stanchezza e può portare alla paralisi (miastenia gravis)
- se è in una condizione in cui ha un ridotto volume di sangue (ipovolemia)
- se soffre di pressione del sangue bassa (ipotensione)
- se è debilitato
- se soffre di malattie respiratorie
- se soffre di pressione alta all'interno del cranio
- se soffre di una grave malattia dei muscoli (distrofia muscolare di Duchenne)

Il medico deve procedere con particolare attenzione se le era stato somministrato in precedenza un medicinale anestetico inalatorio, soprattutto se è successo varie volte in un breve intervallo di tempo (uso ripetuto).

AERRANE può provocare la comparsa di una condizione chiamata ipertermia maligna (rapido e significativo aumento della temperatura corporea, rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmia e sbalzi di pressione). In questo caso, il medico la sottoporrà a una adeguata terapia di supporto.

AERRANE può causare una leggera diminuzione nelle funzioni intellettive per 2-4 giorni dopo l'anestesia. Piccoli cambiamenti nell'umore e sintomi possono persistere fino a 6 giorni dopo la somministrazione. Tenga conto di ciò quando riprende le normali attività quotidiane, incluso la guida o l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo **Guida di veicoli e uso di macchinari**).

### **Bambini e adolescenti**

AERRANE verrà somministrato con attenzione nei bambini di età inferiore ai 2 anni. L'uso di AERRANE non è raccomandato nei neonati e nei bambini per indurre l'anestesia a causa del verificarsi di tosse, mancanza di fiato, desaturazione, aumentate secrezioni e laringospasmo.

### **Altri medicinali e AERRANE**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

#### Associazioni controindicate

- Inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi, medicinali per trattare la depressione. Sospenda il trattamento 15 giorni prima dell'intervento.
- Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina) e alfa - beta simpaticomimetici (ad es. epinefrina o adrenalina e norepinefrina o noradrenalina), medicinali che agiscono su una parte del sistema nervoso

#### Associazioni da usare con cautela

- Betabloccanti, medicinali per trattare malattie cardiache
- Isoniazide, medicinale usato per trattare la tubercolosi. Il trattamento con isoniazide deve essere sospeso 7 giorni prima dell'intervento e assunto non prima di 15 giorni dall'intervento.
- Simpaticomimetici indiretti (amfetamine e derivati; psicostimolanti; anoressizzanti; efedrina e derivati). medicinali che agiscono su una parte del sistema nervoso

- Miorilassanti, medicinali che producono rilassamento muscolare
- Oppioidi, medicinali con una forte azione antidolorifica ed usati durante l'anestesia
- Benzodiazepine e altri agenti sedativi, medicinali che provocano rilassamento
- Calcio antagonisti, medicinali per trattare la pressione del sangue alta
- Adrenalina per iniezioni sottopelle o gengivali, medicinale per prolungare l'anestesia locale

#### Esami di laboratorio

In seguito alla somministrazione di AERRANE i suoi esami di laboratorio potrebbero risultare alterati. Informi il medico/tecnico di laboratorio che le hanno somministrato AERRANE prima di sottoporsi a degli esami del sangue (può provocare una alterazione dei livelli di potassio, glucosio, creatinina, urea, colesterolo e fosfatasi alcalina).

#### **AERRANE con alcol**

Non assuma alcool per 24 ore dopo la somministrazione di AERRANE.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

##### *Gravidanza*

Il medico potrebbe somministrarle questo medicinale durante la gravidanza o solo in caso di assoluta necessità.

L'uso di AERRANE è indicato per il parto cesareo mentre è stato osservato un aumento delle perdite di sangue durante il raschiamento.

##### *Allattamento*

Non è noto se AERRANE passi nel latte materno. Pertanto, l'allattamento al seno non dovrebbe riprendere per almeno 12 ore dalla conclusione dell'anestesia.

#### **Guida di veicoli e uso di macchinari**

In seguito ad un'anestesia con AERRANE non guidi auto o manovri altri macchinari per almeno 24 ore dall'intervento. Deve essere accompagnato a casa. Cambiamenti nel comportamento e nelle funzioni intellettive possono persistere fino a 6 giorni dopo la somministrazione. Bisogna tener conto di ciò quando riprende le normali attività quotidiane, incluso la guida o la manovra di macchinari pesanti.

### **3. Come le verrà somministrato AERRANE**

Questo medicinale è disponibile soltanto in ospedale. Pertanto, questo medicinale le verrà somministrato unicamente sotto stretto controllo di personale medico qualificato.

La dose più adatta a lei verrà stabilita dall'anestesista sulla base della sua età, del suo peso e del suo stato di salute. Il medico le somministrerà la giusta dose di AERRANE per iniziare e per mantenere l'anestesia o per raggiungere il livello di sedazione desiderato, mediante l'attenta valutazione della sua risposta e dei segni vitali (polso, pressione sanguigna, ecc.). Il medico le somministrerà inoltre altri medicinali che inducono il sonno per evitare l'insorgenza di tosse o di laringospasmo.

### **Uso negli anziani**

Sono normalmente richieste minori concentrazioni di AERRANE per mantenere l'anestesia negli anziani.

### **Uso nei bambini e adolescenti**

L'uso di AERRANE non è raccomandato nei neonati e nei bambini per indurre l'anestesia a causa del verificarsi di tosse, mancanza di fiato, desaturazione, aumentate secrezioni e laringospasmo.

La dose verrà stabilita dall'anestesista sulla base dell'età, del peso e dello stato di salute del bambino. Il suo bambino verrà monitorato attentamente durante la somministrazione di AERRANE e il medico valuterà la possibile somministrazione di altri medicinali per contrastare la possibile riduzione del respiro e dei battiti del cuore.

### **Modalità di somministrazione**

AERRANE le verrà somministrato per via inalatoria mediante l'uso di vaporizzatori specifici.

### **Se le viene somministrato più AERRANE di quanto deve**

È molto improbabile che le venga somministrato un dosaggio di AERRANE più alto del dovuto, poiché il suo medico la controllerà durante il trattamento.

Tuttavia, in caso le venga somministrata una dose eccessiva di AERRANE, il medico adotterà la terapia idonea di supporto.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante la somministrazione di AERRANE potrebbe manifestare ipertermia maligna, un effetto indesiderato **grave** i cui sintomi prevedono:

- rigidità muscolare,
- aumento del numero dei battiti del cuore al minuto (tachicardia),
- aumento del numero dei respiri al minuto (tachipnea),
- pelle che diventa blu per mancanza di ossigeno (cianosi),
- disturbo del ritmo del cuore (aritmia),
- sbalzi di pressione,
- grave carenza di ossigeno (ipossia acuta),
- febbre molto alta.

In questo caso il medico provvederà ad **interrompere immediatamente** la somministrazione e le fornirà un trattamento adeguato.

Gli effetti indesiderati sono di seguito elencati secondo la seguente frequenza:

### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- carbossiemoglobinemia (emoglobina legata al monossido di carbonio)
- ipersensibilità, reazioni allergiche, anche gravi
- elevati livelli di potassio nel sangue (ipercalemia)
- aumento degli zuccheri nel sangue

- agitazione, delirio, umore alterato
- convulsioni (contrazione involontaria di alcuni muscoli come nell'epilessia)
- riduzione delle facoltà mentali (menomazioni mentali)
- disturbi del ritmo del cuore (aritmia, torsione di punta)
- riduzione del numero dei battiti del cuore al minuto (bradicardia), arresto del cuore, alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG), esame per verificare lo stato del sistema elettrico del cuore (alterazioni del tratto QT)
- aumento del numero dei battiti del cuore al minuto (tachicardia), bassa pressione del sangue (ipotensione)
- sanguinamento (emorragia)
- restringimento dei bronchi che provoca grave difficoltà respiratoria dovuta ad un ridotto passaggio dell'aria (broncospasma), difficoltà a respirare (dispnea), sibilo
- riduzione dell'attività respiratoria (depressione respiratoria),
- spasmo della laringe, l'organo dove nasce la voce, che provoca grave difficoltà respiratoria dovuta ad un ridotto passaggio dell'aria (laringospasmo)
- ostruzione dell'intestino (ileo)
- vomito, nausea
- malattie del fegato (necrosi epatica, danno epatocellulare)
- aumento della bilirubina, rilevabile dagli esami del sangue
- viso gonfio
- dermatite da contatto, eruzione della pelle,
- aumento della creatinina, rilevabile dagli esami del sangue
- diminuzione dell'urea, rilevabile dagli esami del sangue
- dolore al torace
- brividi
- aumento dei globuli bianchi
- aumento degli enzimi del fegato, rilevabile dagli esami del sangue
- aumento dei floruri, rilevabile dagli esami del sangue
- esame per misurare l'attività elettrica del cervello (elettroencefalogramma) anormale
- diminuzione del colesterolo, rilevabile dagli esami del sangue
- diminuzione della fosfatasi alcalina, rilevabile dagli esami del sangue
- aumento della creatininchinasi, rilevabile dagli esami del sangue
- presenza di **mioglobina** nelle urine, che assumono un colore rosso scuro (mioglobinuria)
- grave danno ai muscoli (rabbdomiolisi)
- aumenti dei livelli di potassio nel sangue, che possono causare disturbi del ritmo del cuore e morte, specialmente se soffre di una grave malattia dei muscoli (distrofia muscolare di Duchenne)

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini**

- aumenti dei livelli di potassio nel sangue, che possono causare disturbi del ritmo del cuore e morte
- produzione aumentata di saliva e muco che possono portare a spasmo della laringe, che provoca grave difficoltà respiratoria dovuta ad un ridotto passaggio dell'aria (laringospasmo)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare AERRANE**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

L'anestesista ed il farmacista ospedaliero sono responsabili per la corretta conservazione, l'uso e la distribuzione del medicinale.

Questo medicinale non va usato dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene AERRANE**

- il principio attivo è isoflurano

### **Descrizione dell'aspetto di AERRANE e contenuto della confezione**

AERRANE si presenta come un liquido per inalazione.

È disponibile in confezioni da:

- 1 e 6 flaconi da 100 ml
- 1 e 6 flaconi da 250 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Baxter S.p.A. - Roma Piazzale dell'Industria 20, 00144-Roma

### **Produttore**

Baxter S.A. Lessines (Belgio)

Baxter Manufacturing Sp. z.o.o. Lublin (Polonia)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

### **PRECAUZIONI PER L'USO**

AERRANE deve essere somministrato in un adeguato ambiente equipaggiato per l'anestesia solo da personale specializzato, che abbia competenza con la farmacologia del medicinale e qualificato da training ed esperienza nel trattare pazienti anestetizzati. Poiché il grado di profondità dell'anestesia indotta da AERRANE può cambiare facilmente e rapidamente, è necessario che la sua somministrazione avvenga utilizzando un vaporizzatore specificatamente messo a punto e tarato per l'isoflurano, che somministri una portata prevedibile con ragionevole accuratezza o con tecniche durante le quali le concentrazioni inspirate o espirate possono essere monitorate. I vaporizzatori specificatamente calibrati per l'isoflurano devono essere utilizzati in maniera tale che la concentrazione di anestetico dispensato possa essere accuratamente controllata.

Sono stati ricevuti rapporti di allungamento del tratto QT associati a torsione di punta (in casi eccezionali, fatali). Deve essere posta attenzione nel somministrare anestesia generale, incluso l'isoflurano, a pazienti con disordini mitocondriali.

L'ipotensione e la depressione respiratoria possono fornire delle indicazioni sul grado di anestesia raggiunto ed aumentano in base alla profondità dell'anestesia.

L'isoflurano può causare depressione respiratoria che può essere aumentata dalla premedicazione con narcotici o altri agenti che causano depressione respiratoria (vedere paragrafo "Dose, modo e tempo di somministrazione"). Isoflurano è un potente anestetico inalatorio il cui effetto risulta potenziato dalla preanarcosi o dall'uso concomitante di farmaci depressori del respiro.

La respirazione deve essere attentamente monitorata e assistita o impiegata la ventilazione controllata, quando necessario.

Dei rapporti dimostrano che l'isoflurano può provocare danno epatico che varia da un lieve aumento transitorio degli enzimi epatici ad una fatale necrosi epatica in casi molto rari. È stato segnalato che l'esposizione precedente a anestetici idrocarburi alogenati, può aumentare il potenziale di danno epatico, soprattutto se l'intervallo è inferiore a 3 mesi. L'insorgenza di tali reazioni può indicare un'ipersensibilità agli anestetici alogenati.

L'isoflurano si metabolizza relativamente poco nell'uomo; nella fase post-operatoria solo lo 0,17% dell'isoflurano somministrato viene trasformato in metaboliti urinari. In genere la concentrazione del picco plasmatico di fluoruro inorganico, raggiunta 4 ore dopo l'anestesia, è mediamente inferiore a 5 μmol/l con ripristino dei normali livelli entro 24 ore. Non sono stati segnalati segni di insufficienza renale dopo somministrazione di isoflurano.

L'esperienza con isoflurano in anestesi ripetute è ritenuta insufficiente per stabilire delle raccomandazioni al riguardo. Come per tutti gli anestetici alogenati, è necessario effettuare con cautela anestesi ripetute in un intervallo breve di tempo.

Si raccomanda la ventilazione controllata in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia. È possibile prevenire o evitare un aumento della pressione intracranica con l'iperventilazione del paziente prima o durante l'anestesia.

Si consiglia di controllare la ventilazione in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia.

Tutti i miorellassanti comunemente usati sono marcatamente potenziati dall'isoflurano, con un effetto più profondo con gli agenti non depolarizzanti.

Come per tutti gli anestetici inalatori alogenati, in caso di utilizzo in circuito chiuso, si raccomanda di verificare la presenza di adsorbitore (es. calce sodata) fresco o ben umido, in quanto sono stati segnalati casi occasionali di formazione di monossido di carbonio all'interno del circuito con conseguente carbossiemoglobinemia per il paziente, dovuta all'interazione tra alogenato ed adsorbente essiccato.

## **INTERAZIONI**

La somministrazione contemporanea di Isoflurano e dei seguenti medicinali richiede un rigoroso controllo delle condizioni cliniche e biologiche del paziente.

### **Associazioni controindicate**

Inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi: rischio di crisi ed instabilità emodinamica durante l'intervento chirurgico o procedure mediche. Il trattamento deve essere sospeso 15 giorni prima dell'intervento.

Beta-simpaticomimetici come isoprenalina e alfa - beta simpaticomimetici come epinefrina o adrenalina; e norepinefrina o noradrenalina devono essere utilizzati con cautela durante la narcosi con isoflurano, a causa di un potenziale rischio di grave aritmia ventricolare causata da tachicardia.

### **Associazioni da usare con cautela**

**BETABLOCCANTI:** l'uso concomitante dei betabloccanti può intensificare gli effetti cardiovascolari degli anestetici per inalazione, incluso l'ipotensione e gli effetti inotropi negativi. Rischio di blocco

del meccanismo di compensazione cardiovascolare come conseguenza dell'intensificazione degli effetti inotropi negativi. E' possibile sopprimere l'azione dei betabloccanti durante l'intervento utilizzando agenti beta-simpaticomimetici.

In generale non è necessario interrompere il trattamento con betabloccanti, va comunque evitata una brusca riduzione del dosaggio.

Reazioni di compensazione cardiovascolare possono essere compromesse dai beta bloccanti.

ISONIAZIDE: rischio di potenziamento dell'epatotossicità ed accresciuta formazione dei metaboliti tossici dell'isoniazide.

Il trattamento con isoniazide deve essere sospeso 7 giorni prima dell'intervento e assunto non prima di 15 giorni dall'intervento.

SIMPATICOMIMETICI INDIRETTI (amfetamine e derivati; psicostimolanti; anoressizzanti; efedrina e derivati): rischio di ipertensione perioperatoria. Nel caso di interventi chirurgici già pianificati, si deve interrompere il trattamento parecchi giorni prima dell'operazione.

Nella maggior parte dei casi in cui un trattamento farmacologico sia ritenuto indispensabile, non sospendere il trattamento prima dell'anestesia generale, ma l'anestesista deve essere informato sul trattamento in corso.

MIORILASSANTI: rischio di potenziamento dell'azione dei rilassanti depolarizzanti e, in particolare, dei rilassanti non depolarizzanti. Tutti i miorilassanti sono marcatamente potenziati dall'isoflurano, con un effetto più profondo con gli agenti non depolarizzanti. Si raccomanda quindi di ridurre di un terzo o di metà la dose somministrata di queste sostanze. Rispetto agli anestetici convenzionali, con l'uso di isoflurano la scomparsa dell'effetto mioneuronale risulta più lenta. La neostigmina agisce sui rilassanti non depolarizzanti, ma non ha effetto sull'azione rilassante dell'isoflurano.

OPPIOIDI, benzodiazepine e altri agenti sedativi: l'effetto depressivo dell'isoflurano sulla respirazione viene potenziato dall'uso di tali sostanze. Bisogna prestare particolare attenzione quando si somministrano contemporaneamente all'isoflurano.

CALCIO ANTAGONISTI: isoflurano può provocare una marcata ipotensione in pazienti trattati con calcio antagonisti, in particolare con derivati della diidropiridina. Bisogna fare attenzione quando i calcio antagonisti sono usati in concomitanza con agenti inalatori per il rischio di ulteriore effetto inotropo negativo.

ADRENALINA per iniezioni sottocutanee o gengivali: rischio di grave aritmia ventricolare come conseguenza di una aumentata frequenza cardiaca, sebbene la sensibilità del miocardio all'adrenalina sia minore con l'uso dell'isoflurano che nel caso dell'alotano. Dosi di adrenalina maggiori di 5 mcg/kg, quando somministrate sottomucosa, possono produrre aritmie ventricolari multiple.

Negli adulti quindi la dose deve essere limitata, per esempio, a 0.1 mg di adrenalina somministrata in 10 minuti o 0.3 mg in 1 ora.

La MAC (Minima Concentrazione Alveolare) è ridotta con la somministrazione concomitante di protossido di azoto negli adulti .

### **AVVERTENZE SPECIALI**

Si consiglia di controllare la ventilazione in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia.

AERRANE, come gli altri anestetici alogenati, può aumentare il flusso ematico cerebrale con un aumento transitorio della pressione del liquido cerebrospinale. Nella maggior parte dei casi l'aumento pressorio può essere prevenuto con l'iperventilazione.

Nella maggior parte dei casi l'aumento pressorio è completamente reversibile con l'iperventilazione.

In modelli animali selezionati, Isoflurano può provocare una vasodilatazione coronarica a livello arteriolare; il farmaco potrebbe avere la stessa azione anche nell'uomo. Isoflurano, come anche altri vasodilatatori delle arteriole a livello coronarico, è in grado di deviare il flusso ematico dalle zone ischemiche a quelle normalmente perfuse (furto coronarico).

Studi clinici atti a valutare parametri come l'ischemia miocardica, l'infarto e la morte non hanno stabilito che la dilatazione arteriolare caratteristica dell'Isotflurano sia associata al furto coronarico o ischemia miocardica nei pazienti con patologia coronarica.

Poiché AERRANE ha un'azione irritante sulla mucosa, l'induzione dell'anestesia con la maschera risulterebbe difficile.

Durante l'induzione dell'anestesia, il flusso della saliva e la secrezione tracheobronchiale possono aumentare ed essere causa di laringospasmo, specialmente nei bambini.

Bisogna fare attenzione quando AERRANE è usato in bambini piccoli (di età inferiore ai 2 anni) a causa della limitata esperienza con questo gruppo di pazienti.

Si è riscontrato un aumento della perdita di sangue in pazienti sottoposte ad aborto provocato paragonabile a ciò che accade a seguito di anestesia con altri agenti inalatori.

AERRANE rilassa la muscolatura uterina e negli interventi ostetrici devono essere usate le più basse concentrazioni possibili di AERRANE. Non ci sono dati riguardo l'uso di AERRANE in interventi ostetrici diversi dal parto cesareo.

### **Ipertermia maligna.**

In soggetti predisposti, AERRANE può innescare uno stato ipermetabolico dell'apparato muscoloscheletrico che porta ad un'elevata richiesta di ossigeno e quindi ad una sindrome clinica nota come ipertermia maligna. La sindrome presenta sintomi non specifici quali rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmia e sbalzi di pressione. (Va notato anche che molti di questi sintomi non specifici possono apparire con un'anestesia leggera, ipossia acuta, ecc.). Un aumento generalizzato del metabolismo può portare a temperature corporee elevate (che possono aumentare rapidamente all'inizio o alla fine, ma di solito non sono il primo sintomo dell'aumento del metabolismo) e ad un aumentato uso del sistema di assorbimento di anidride carbonica (contenitore caldo). La pressione parziale dell'ossigeno ed il pH possono diminuire, e può verificarsi ipercaliemia ed un deficit di base. Sono stati riportati esiti fatali di ipertermia maligna con l'isoflurano. Il trattamento comporta la sospensione degli agenti scatenanti (per esempio AERRANE), la somministrazione endovenosa di dantrolene sodico e l'applicazione di una terapia di supporto. Tale terapia include grandi sforzi per ripristinare la temperatura corporea a livelli normali, un supporto respiratorio e circolatorio come indicato, e la gestione dell'alterazione dell'equilibrio acido-base degli elettroliti. (Consultare le istruzioni del dantrolene sodico per via endovenosa per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente). Danni renali possono apparire in seguito.

### **Iperkaliemia perioperatoria**

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti dei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso in pazienti pediatriche durante il periodo post-operatorio. I pazienti con danno neuromuscolare latente o palese, in modo particolare con la distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere i più vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato a molti, ma non a tutti, di questi casi. Questi pazienti hanno anche avuto aumenti elevati nei livelli sierici della creatinina chinasi e, in alcuni casi, variazioni nelle urine conformi compatibili con la mioglobulinuria. A dispetto della somiglianza dei modi in cui si presenta l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha mostrato segni o sintomi di rigidità muscolare o stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per trattare l'ipercaliemia e le aritmie resistenti, ed una successiva valutazione di danni neuromuscolari latenti.

In seguito ad un'anestesia con AERRANE il paziente non deve guidare auto o manovrare altri macchinari per almeno 24 ore dall'intervento. Deve essere accompagnato a casa e non deve assumere alcool. Cambi nel comportamento e nelle funzioni intellettive possono persistere fino a 6 giorni dopo la somministrazione. Bisogna tener conto di ciò quando i pazienti riprendono le normali attività quotidiane, incluso la guida o la manovra di macchinari pesanti.

E' stato segnalato che se AERRANE 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 anche 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.**

Sono stati segnalati casi isolati di aumentata carbossiemoglobina con l'uso di agenti inalatori alogenati con un gruppo funzionale  $-CF_2H$  (per esempio desflurano, enflurano e isoflurano). Non vengono prodotte concentrazioni clinicamente significative di monossido di carbonio in presenza di adsorbitori normalmente idratati. Bisogna porre attenzione nel seguire le istruzioni del produttore per gli adsorbitori di anidride carbonica.

Rari casi di estremo calore, fumo e/o incendio spontaneo nella macchina per anestesia sono stati riportati durante la somministrazione di anestesia generale con farmaci in questa classe se usati insieme ad adsorbitori essiccati di anidride carbonica, specialmente quelli che contengono idrossido di potassio (per esempio Baralyme). Quando un medico sospetta che l'adsorbitore di anidride carbonica sia essiccato, deve sostituirlo prima della somministrazione di isoflurano. L'indicatore di colore di molti adsorbitori di anidride carbonica non cambia necessariamente come risultato dell'essiccazione.

Quindi, l'assenza di un significativo cambiamento di colore non deve essere presa come una garanzia di adeguata idratazione. Gli adsorbitori di anidride carbonica devono essere sostituiti periodicamente indipendentemente dallo stato dell'indicatore di colore.

#### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per poter essere in grado di controllare accuratamente l'esatta concentrazione di isoflurano, è necessario utilizzare vaporizzatori specificatamente calibrati per l'isoflurano.

##### **Anestesia generale**

I valori della MAC (Minima Concentrazione Alveolare) variano considerevolmente a seconda dell'età, farmaci presi in concomitanza ed altri fattori. I valori nell'uomo (a 1 atm) sono circa:

<b>ADULTI</b>		
<b>ETA' (anni)</b>	<b>O<sub>2</sub>-100%</b>	<b>O<sub>2</sub>+N<sub>2</sub>O (70%)</b>
<b>26 ± 4</b>	<b>1.28</b>	<b>0.56</b>
<b>44 ± 7</b>	<b>1.15</b>	<b>0.50</b>
<b>64 ± 5</b>	<b>1.05</b>	<b>0.37</b>
<b>POPOLAZIONE PEDIATRICA</b>		

ETA' (anni)	O2-100%	O2+N2O (60%)
Neonati pretermine < 32 settimane di gestazione		
Neonati pretermine 32-37 settimane di gestazione	1.28	---
0-1 mese		
1-6 mesi	1.41	---
6-12 mesi	1.60	---
1-5 anni	1.87	---
6-10 anni	1.80	---
10-15 anni	1.60	---
	1.40	0.58
	1.16	0.53

### **Premedicazione**

I farmaci usati per la premedicazione devono essere scelti per singolo paziente, tenendo conto dell'effetto di depressione respiratoria dell'isoflurano. L'uso di farmaci anticolinergici è un tipo di scelta, ma può essere consigliabile per l'induzione per inalazione nei pazienti pediatrici.

### **Induzione dell'anestesia**

Si raccomanda di utilizzare una concentrazione iniziale pari a 0.5%. In genere concentrazioni di isoflurano pari a 1,5% - 3,0% producono anestesia chirurgica in 7 - 10 minuti.

Si somministra di solito un barbiturico a breve durata ad un dosaggio ipnotico o altri agenti per induzione endovenosa quale propofol, etomidate o diazepam per evitare l'insorgenza di tosse o di laringospasmo, fenomeni che possono insorgere se l'anestesia viene indotta con AERRANE o con combinazioni di AERRANE e ossigeno o di AERRANE e miscela di ossigeno e protossido d'azoto.

### **Induzione dell'anestesia nei bambini**

Aerrane non è raccomandato come agente per induzione inalatoria nei bambini a causa del verificarsi di tosse, mancanza di fiato, desaturazione, aumentate secrezioni e laringospasmo.

### **Mantenimento dell'anestesia**

Livelli adeguati di anestesia chirurgica si sostengono con concentrazioni del 1,0% - 2,5% di AERRANE quando somministrato insieme a protossido d'azoto e ossigeno. Un ulteriore 0,5% - 1,0% di isoflurano può essere richiesto quando la somministrazione viene effettuata con ossigeno puro. Se è richiesto ulteriore rilassamento, possono essere usate dosi supplementari di mi Rilassanti.

I livelli della pressione arteriosa durante il mantenimento tendono ad essere inversamente correlati alle concentrazioni alveolari di isoflurano in assenza di altri fattori di complicazione. Cadute eccessive nella pressione ematica possono essere dovute alla profondità dell'anestesia e, in questi casi, devono essere corrette riducendo la concentrazione dell'isoflurano inspirato.

### **Risveglio**

Per ottenere un rapido risveglio, è necessario che la concentrazione di AERRANE sia ridotta a 0.5% sul finire dell'intervento o a 0% durante la fase di sutura della ferita.

In caso di interruzione della somministrazione degli agenti anestetici, è necessario sottoporre le vie aeree del paziente a ventilazione per diverse volte con il 100% ossigeno fino al suo risveglio completo.

Se il gas vettore è una miscela 50%:50% di ossigeno e protossido d'azoto, il volume della minima concentrazione alveolare di isoflurano è di circa 0,65%.

### **Anziani**

Come con gli altri agenti, minori concentrazioni di isoflurano sono normalmente richieste per mantenere l'anestesia in chirurgia nei pazienti anziani. Vedere i valori della MAC sopra riportati

#### **Sedazione**

La sedazione può essere mantenuta con 0,1% - 1,0% di isoflurano nella miscela aria/ossigeno. Questa dose dovrà essere titolata ai requisiti dei pazienti individuali.

#### **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E FARMACOCINETICHE**

Isoflurano è un anestetico di tipo inalatorio appartenente alla famiglia degli anestetici alogenati.

L'induzione dell'anestesia ed il risveglio dall'anestesia avvengono rapidamente.

Isoflurano è leggermente irritante ed ha odore di etere, perciò può ritardare la velocità dell'induzione dell'anestesia.

La rapida riduzione dei riflessi faringeo e laringeo facilita l'intubazione tracheale.

AERRANE è metabolizzato in minima parte rispetto ad altri anestetici alogenati. Il 95% di isoflurano viene eliminato attraverso l'aria espirata; lo 0.2% viene metabolizzato in acido trifluoroacetico.

In pazienti sottoposti ad anestesia il livello plasmatico di fluoruro inorganico è compreso tra 3 e 4  $\mu\text{mol/l}$ .

In pazienti anestetizzati con isoflurano, la concentrazione plasmatica media di fluoruri inorganici è di solito inferiore a 5  $\mu\text{mol/l}$  e per circa 4 ore dopo l'anestesia; con il ripristino dei normali livelli in 24 ore. In un soggetto normale ciò non comporta alterazioni della funzionalità renale.

#### **SOVRADOSAGGIO**

In caso di sovradosaggio, sospendere la somministrazione dell'anestetico, assicurare la pervietà delle vie aeree e, a seconda dei casi, iniziare una ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro.

Sono state osservate ipotensione e depressione respiratoria. Si raccomanda un attento monitoraggio della pressione ematica e della respirazione. Misure di supporto possono essere necessarie per correggere l'ipotensione e la depressione respiratoria che è causata da livelli di anestesia eccessivamente profondi.

**Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.**