

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AERRANE Liquido per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 100 ml contiene:
principio attivo: isoflurano 100 ml

Ogni flacone da 250 ml contiene:
principio attivo: isoflurano 250 ml

3. FORMA FARMACEUTICA

liquido per inalazione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aerrane è un anestetico alogenato volatile in grado di indurre anestesia generale per inalazione.

4.2 Posologia e modo 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:

ADULTI		
ETA' (anni)	O₂-100%	O₂+N₂O
26 ± 4	1.28	(70%)
44 ± 7	1.15	0.56
64 ± 5	1.05	0.50
		0.37
POPOLAZIONE E PEDIATRICA		
ETA' (anni)	O₂-100%	O₂+N₂O
Neonati pretermine < 32 settimane di gestazione	1.28	----
Neonati pretermine 32-37 settimane di gestazione	1.41	----
	1.60	----
	1.87	----
0-1 mese	1.80	----
1-6 mesi	1.60	----
6-12 mesi	1.40	----
1-5 anni	1.16	0.58
6-10 anni		0.53
10-15 anni		

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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 (vedere paragrafo 4.4)

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 miorilassanti.

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 individuali dei pazienti.

4.3 Controindicazioni

L'isoflurano è controindicato in pazienti con sensibilità nota all'isoflurano e ad altri anestetici alogenati, in pazienti con predisposizione genetica nota o sospetta all'ipertermia maligna,

in interventi ostetrici, in pazienti con precedenti di ipertermia maligna e in quelli che a seguito di somministrazione di anestetici alogenati, abbiano evidenziato disfunzione epatica, ittero o febbre di origine sconosciuta, leucocitosi o eosinofilia.

4.4 Speciali avvertenze e 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. Poichè 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 specificamente 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 quando si somministra l'isoflurano a pazienti a rischio di allungamento del tratto QT.

Deve essere posta attenzione nel somministrare anestesia generale, incluso l'isoflurano, a pazienti con disordini mitocondriali.

Aerrane non deve essere somministrato in pazienti che possono sviluppare broncocostrizione perchè può insorgere broncospasmo (vedere paragrafo 4.8). Durante l'induzione dell'anestesia, il flusso della saliva e la secrezione tracheobronchiale possono aumentare ed essere causa di laringospasmo, specialmente nei bambini (vedere paragrafo 4.8). 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 4.8). Isoflurano è un potente anestetico inalatorio il cui effetto risulta potenziato dalla preanestesia o dall'uso concomitante di farmaci depressori del respiro.

La respirazione deve essere attentamente monitorata e assistita o impiegata la ventilazione controllata, quando necessario (vedere paragrafo 4.8).

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.

E' 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.

E' preferibile utilizzare un anestetico non alogenato in pazienti con precedenti di disturbi epatici, di cirrosi e di epatiti di origine virale.

Indipendentemente dall'anestetico utilizzato, il mantenimento della normale emodinamica è importante per evitare ischemia miocardica nei pazienti con problemi all'arteria coronarica.

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 $\mu\text{mol/l}$ 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.

Pazienti affetti da miastenia grave risultano molto sensibili ai farmaci che provocano una depressione respiratoria. Questi effetti vengono potenziati dagli anestetici generali. Può essere notato un potenziamento dell'affaticamento muscolare in pazienti affetti da malattie neuromuscolari come la miastenia grave. Isoflurano deve essere usato con cautela in questo tipo di pazienti.

Si raccomanda la ventilazione controllata in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia. E' 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.

Aerare aumenta notevolmente il flusso ematico cerebrale a livelli più profondi di anestesia. Ci può essere un aumento transitorio della pressione del liquido cerebrospinale, che è completamente reversibile con l'iperventilazione. L'isoflurano deve essere usato con cautela in pazienti con aumentata

pressione intracranica. In tali casi può essere necessaria l'iperventilazione.

L'uso di Aerrane in pazienti ipovolemici, ipotesici e debilitati non è stato ampiamente studiato. In questi pazienti si raccomanda una più bassa concentrazione di Aerrane.

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

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. Bisogna tener conto di ciò quando i pazienti riprendono le normali attività quotidiane, incluso la guida o la manovra di macchinari pesanti (fare riferimento al paragrafo 4.7).

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'Isoflurano 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.

Si è riscontrato un aumento della perdita di sangue in pazienti sottoposte ad aborto indotto 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 (fare riferimento al paragrafo 4.6).

E' possibile osservare un aumento temporaneo della ritenzione della bromosulfaleina, dei livelli ematici di glucosio e della creatinina sierica e una riduzione dei livelli plasmatici dell'urea, di colesterolo e di fosfatasi alcalina.

Bambini al di sotto dei 2 anni

Bisogna fare attenzione quando Aerrane viene usato in bambini piccoli a causa della limitata esperienza con questo gruppo di pazienti.

Ipertermia maligna.

In soggetti sensibili, Aerrane può innescare uno stato ipermetabolico dei muscoli scheletrici 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 iperkaliemia 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). Successivamente può comparire una compromissione renale.

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 malattia 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, cambiamenti nelle urine conformi compatibili con la mioglobinuria. 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'iperkaliemia e le aritmie resistenti, ed una successiva valutazione di malattie neuromuscolari latenti.

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 - CF₂H (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.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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'atotano. 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 (vedere il paragrafo 4.2).

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

I dati sull'uso dell'isoflurano nelle donne incinte, sono limitati. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (ved. Paragrafo 5.3).

L'isoflurano rilassa la muscolatura uterina e negli interventi ostetrici devono essere usate le più basse concentrazioni possibili di Aerrane (vedere il paragrafo 4.4).

La somministrazione dell'isoflurano durante la gravidanza va effettuata soltanto se i benefici superano i potenziali rischi.

Uso durante il parto cesareo

La scarsità dei dati non consente di raccomandare l'uso del prodotto in gravidanza od in ostetricia. E' invece indicato per il parto cesareo. E' stato dimostrato che l'isoflurano in concentrazioni fino allo 0,75% è sicuro per il mantenimento

dell'anestesia nel parto cesareo (fare riferimento al paragrafo 4.4).

In pazienti sottoposte a raschiamento è stato osservato un aumento delle perdite ematiche.

Allattamento

Non è noto se l'isoflurano ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno bisogna fare attenzione quando isoflurano viene somministrato a donne che allattano.

L'allattamento al seno non dovrebbe riprendere per almeno 12 ore dalla conclusione dell'anestesia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse dovute alla somministrazione di isoflurano sono in generale estensioni dose-dipendenti degli effetti farmacofisiologici ed includono:

- Ipotensione;
- Tachicardia: effetto che si intensifica in presenza di ipercapnia.
- Possibile insorgenza di disordini gravi del ritmo ventricolare.
- Depressione respiratoria: rari casi di broncospasmo.
- Reazioni avverse a carico del fegato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Brividi, nausea e vomito al risveglio dall'anestesia.
- Ipertermia maligna.
- Il sapore amaro di Aerrane può provocare un aumento dell'azione irritante sulle mucose durante la fase di induzione dell'anestesia che può essere accompagnata da tosse, depressione respiratoria e raramente laringospasmo.
- Possibile aumento dei globuli bianchi anche in assenza di stress chirurgico.
- Reazione cutanea
- Aritmie
- Reazioni anafilattiche
- Brividi, nausea, vomito e ileo sono stati osservati nel periodo post-operatorio.

E' stato osservato anche arresto cardiaco con l'inalazione di farmaci anestetici, incluso l'isoflurano.

Riassunto delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra reazioni avverse riportate negli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. La frequenza non può essere stimata dai dati disponibili, dunque sono tutte "Non note".

Riassunto delle più frequenti reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Non nota	Carbossiemoglobinemia ²
PATOLOGIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Non nota	Reazioni anafilattiche ¹
	Non nota	Ipersensibilità ¹
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Non nota Non nota	Iperkaliemia ² Aumento del glucosio nel sangue
DISTURBI PSICHIATRICI	Non nota	Agitazione
	Non nota	Delirio
	Non nota	Umore alterato ⁵
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Menomazioni mentali ⁴
PATOLOGIE CARDIACHE	Non nota	Aritmia
	Non nota	Bradicardia
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Elettrocardiogramma con allungamento del tratto QT
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Torsione di punta
PATOLOGIE VASCOLARI	Non nota	Ipotensione ²
	Non nota	Emorragia ³
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Non nota	Broncospasmo ²
	Non nota	Dispnea ¹
	Non nota	Sibilo ¹
	Non nota	Depressione respiratoria ²
	Non nota	Laringospasmo ²
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Non nota	Ileo
	Non nota	Vomito
	Non nota	Nausea

PATOLOGIE EPATOBILIARI	Non nota	Necrosi epatica ²
	Non nota	Danno epatocellulare ²
	Non nota	Aumento della bilirubina nel sangue
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Non nota	Viso gonfio ¹
	Non nota	Dermatite da contatto ¹
	Non nota	Eruzione cutanea ¹
PATOLOGIE RENALI E URINARIE:	Non nota	Aumento della creatinina nel sangue
	Non nota	Diminuzione dell'urea nel sangue
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Non nota	Ipertermia maligna ²
	Non nota	Dolore al torace ¹
	Non nota	Brividi
ESAMI DIAGNOSTICI	Non nota	Aumentata conta dei globuli bianchi ¹
	Non nota	Aumento degli enzimi epatici ²
	Non nota	Aumento dei fluoruri ¹
	Non nota	Elettroencefalogramma anormale
	Non nota	Diminuzione del colesterolo nel sangue
	Non nota	Diminuzione della fosfatasi alcalina nel sangue
	Non nota	Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETTRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Non nota	Mioglobinuria
	Non nota	Rabdomiolisi

¹Vedere paragrafo 4.8 (vedere “Descrizione di reazioni avverse selezionate”)

²Vedere paragrafo 4.4

³In pazienti che si sottopongono ad aborto indotto. Vedere paragrafo 4.4.

⁴Può causare una leggera diminuzione nelle funzioni intellettive per 2-4 giorni dopo l'anestesia. Vedere paragrafo 4.4.

⁵Piccoli cambi nell'umore e sintomi possono persistere fino a 6 giorni. Vedere paragrafo 4.4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumenti transitori nella conta dei globuli bianchi sono stati osservati persino in assenza di stress chirurgico.

Rari rapporti di ipersensibilità (incluso dermatite da contatto, eruzione cutanea, dispnea, sibilo, dolore al torace, viso gonfio o reazioni anafilattiche) sono stati segnalati, specialmente in associazione ad esposizione a lungo termine ad agenti anestetici inalatori, incluso l'isoflurano. Queste reazioni sono state confermate da test clinici (per esempio test di challenge con metacolina). L'eziologia delle reazioni anafilattiche verificatesi durante l'esposizione ad anestetici inalatori è, tuttavia, non chiara a causa dell'esposizione a molteplici farmaci concomitanti, molti dei quali sono noti per causare reazioni.

Livelli minimamente innalzati di fluoruro sierico inorganico si verificano durante e dopo l'anestesia con isoflurano, a seguito della biodegradazione dell'agente. E' improbabile che i bassi livelli di fluoruro sierico inorganico osservati (media di 4,4 µmol/l in uno studio) possano causare tossicità renale, dato che questi sono ben al di sotto della soglia dei livelli per la tossicità renale.

Popolazione pediatrica

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti nei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso in pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'induzione dell'anestesia, l'aumentata salivazione e la secrezione bronchiale possono aumentare ed essere causa di laringospasmo (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Danni neuromuscolari:

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti nei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso in pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio. I pazienti con malattia neuromuscolare latente o palese, in modo particolare con la distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere i più vulnerabili (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda un intervento precoce ed aggressivo per trattare l'iperkaliemia e le aritmie resistenti, come pure la successiva valutazione di malattie neuromuscolari latenti (ved. paragrafo 4.4).

Anziani

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

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/-segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 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.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmaco terapeutica: anestetici generali per inalazione
Codice ATC N01AB06

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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.

MAC dell'isoflurano nell'uomo

ADULTI		
---------------	--	--

ETA' (anni)	O2-100%	O2+N2O (70%)
26 ± 4	1.28	
44 ± 7	1.15	0.56
64 ± 5	1.05	0.50
		0.37
POPOLAZIONE E PEDIATRICA		
ETA' (anni)	O2-100%	O2+N2O (60%)
Neonati pretermine < 32 settimane di gestazione	1.28	----
Neonati pretermine 32-37 settimane di gestazione	1.41	----
0-1 mese	1.60	----
1-6 mesi	1.87	----
6-12 mesi	1.80	----
1-5 anni	1.60	----
6-10 anni	1.40	----
10-15 anni	1.16	0.58
		0.53

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

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 µmol/l.

In pazienti anestetizzati con isoflurano, la concentrazione plasmatica media di fluoruri inorganici è di solito inferiore a 5 µmol/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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi pubblicati sugli animali (inclusi i primati) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di anestetici durante il periodo di rapida crescita del cervello o sinaptogenesi causa perdite di cellule nel cervello in via di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La significatività clinica di tali evidenze non cliniche non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non ci sono eccipienti.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di Validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aerrane è fornito in flaconi da 100 ml e 250 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 100 ml - A.I.C. n. 029033014

Flacone da 250 ml - A.I.C. n. 029033026

6 Flaconi da 100 ml - A.I.C. n. 029033038

6 Flaconi da 250 ml - A.I.C. n. 029033040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Marzo 1995

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco