



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 26-11-2009
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 84494

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ISOFLURANE**

Έχοντες υπόψη:

- Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-283/27-8-2009.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ISOFLURANE** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ISOFLURANE

Χημικά ορίζεται ως: 1-χλωρο-2,2,2- τριφθοροαιθυλοδιφθορομεθυλικός αιθέρας και το μοριακό του βάρος είναι 184,5.

Φυσικές σταθερές ιδιότητες του ισοφλουρανίου:

Σημείο βρασμού στα 760 mmHg	48,5° C
Δείκτης διάθλασης n_D^{20}	1,2990- 1,3005
Ειδικό βάρος στους 25° C	1,496
Πίεση ατμών σε mm Hg	
Στους 18° C	218
Στους 20° C	238
Στους 22° C	261

Στους 24° C	285
Στους 25° C	295
Στους 26° C	311
Στους 30° C	367
Στους 35° C	450

Συντελεστές κατανομής στους 37° C :

Νερό /αέριο	0,61
Αίμα /αέριο	1,43
Έλαιο /αέριο	90,80

Συντελεστές κατανομής στους 25° C για ελαστικό και πλαστικά :

Αγώγιμο ελαστικό/αέριο	62,0
Βουτυλιομένο ελαστικό /αέριο	75,0
Χλωριούχο πολυβινύλιο /αέριο	110,0
Πολυαιθυλένιο /αέριο	περ. 2,0
Πολυουρεθάνη /αέριο	περ. 1,4
Πολυολεφίνη /αέριο	περ. 1,1
Οξικός βουτυλεστέρας/αέριο	περ. 2,5

Καθαρότητα με αέριο - χρωματογραφία υψηλότερη από 99,9%

Ευφλεκτότητα σε οξυγόνο ή υποξείδιο του αζώτου (N₂O):

- στα 9 joules/sec και 23 °C άφλεκτο
- στα 900 joules/sec και 23° C άφλεκτο στις αναισθητικές συγκεντρώσεις

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το ισοφλουρανίο είναι άχρωμο, πτητικό, άφλεκτο υγρό χωρίς πρόσθετες χημικές σταθεροποιητικές ουσίες. Έχει ελαφρά διαπεραστική οσμή αιθέρα. Εισπνέεται υπό μορφή ατμών.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις του ισοφλουρανίου είναι η εισαγωγή και διατήρηση γενικής αναισθησίας. Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση του σε αναισθησία στην μαιευτική ή σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται με ειδικά ρυθμισμένους εξαερωτήρες στο κύκλωμα αναισθησίας, για τον αξιόπιστο έλεγχο των χορηγούμενων συγκεντρώσεων του ισοφλουρανίου. Για εισαγωγή στην αναισθησία συνιστάται προοδευτική αύξηση της πυκνότητας από 0,50 % έως 3%. Για διατήρηση της αναισθησίας πυκνότητα 1,0 – 2,5 % με μείγμα υποξειδίου του αζώτου / οξυγόνου.

Γενική αναισθησία

Οι τιμές MAC (ΕΚΣ - ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση) του ισοφλουρανίου μειώνονται σε σχέση με την ηλικία, ως εξής:

μέσες τιμές σε οξυγόνο 1,28 % για ηλικίες των 20 ετών
1,15 % για ηλικίες των 40 και
1,05% για ηλικίες των 60 ετών

Η προσθήκη 70% υποξειδίου του αζώτου μειώνει τις απαιτήσεις για ισοφλουράνιο. Η τιμή της ΕΚΣ γίνεται 0,56% στους νεαρούς ενήλικες και 0,37% στους ηλικιωμένους σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

MAC (ΕΚΣ Ελάχιστες Κυψελιδικές Συγκεντρώσεις στον άνθρωπο)

Ηλικία	100% Οξυγόνο	70% N ₂ O
26± 4 ετών	1,28%	0,56%
44± 7 ετών	1,15%	0,50%
64± 5 ετών	1,05%	0,37%

Προνάρκωση:

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην προνάρκωση πρέπει να επιλέγονται για τον συγκεκριμένο ασθενή, έχοντας υπόψη την ανασταλτική επίδραση του ισοφλουρανίου στο αναπνευστικό. Η χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι ζήτημα επιλογής.

Εισαγωγή

Χρησιμοποιείται συνήθως βαρβιτουρικό βραχείας δράσης ή άλλο ενδοφλέβιο αναισθητικό. Στη συνέχεια χορηγείται μίγμα ισοφλουρανίου. Εναλλακτικά, το ισοφλουράνιο μπορεί να χορηγηθεί είτε σε μίγμα οξυγόνου, είτε οξυγόνου /υποξειδίου του αζώτου. Με το ισοφλουράνιο, η εισαγωγή συνιστάται να γίνει με αρχικές συγκεντρώσεις των 0,5%. Χειρουργική αναισθησία επιτυγχάνεται συνήθως σε 7-10 λεπτά με συγκεντρώσεις των 1,5% έως 3,0%.

Διατήρηση

Τα χειρουργικά επίπεδα αναισθησίας μπορούν να διατηρηθούν με 1,0 – 2,5 % ισοφλουρανίου σε μίγματα οξυγόνου /υποξειδίου του αζώτου. Μπορεί να απαιτηθούν πρόσθετες συγκεντρώσεις των 0,5 – 1,0 % όταν το ισοφλουράνιο χορηγείται με οξυγόνο μόνο. Εάν χρειασθεί μυοχάλαση, μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον δόσεις μυοχαλαρωτικού.

Τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης κατά τη διατήρηση, τείνουν να έχουν αντίστροφη σχέση με τις κυψελιδικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου, απουσία άλλων δυσμενών παραγόντων. Η υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οφείλεται στο βάθος της αναισθησίας που, σ' αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να επανορθώνεται ελαττώνοντας τις εισπνεόμενες συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου.

Ανάνηψη

Η συγκέντρωση του ισοφλουρανίου πρέπει να μειωθεί σε 0,5% προς το τέλος της εγχείρησης ή στο 0% στο κλείσιμο της εντομής.

Μετά τη διακοπή όλων των αναισθητικών, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε τεχνητό αερισμό πολλές φορές με 100% οξυγόνο μέχρι να ολοκληρωθεί η ανάνηψη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά, χρειάζονται συνήθως μικρότερες συγκεντρώσεις του ισοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.2, τιμές MAC)

4.3 Αντενδείξεις

- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Στη μαιευτική αναισθησία.
- Σε βρέφη και νήπια κάτω των δύο ετών.
- Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, βαριά ηπατική νόσο ή ηπατίτιδα.
- Σε άτομα που σε προηγούμενη εγχείρηση παρουσίασαν ίκτερο ή ανεξήγητο πυρετό, ανεξάρτητα από το χρόνο που μεσολάβησε.
- Σε ασθενείς με γνωστή ή ύποπτη εκ γενετής ευαισθησία στην κακοήθη υπερπυρεξία.
- Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο ισοφλουράνιο ή σε άλλα αλογονωμένα αναισθητικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Να χορηγείται με προσοχή σε αρρώστους με ιστορικό εμφράγματος ή ισχαιμίας μυοκαρδίου, με ελαττωμένο όγκο αίματος ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Επίσης σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.

Επίσης σε αρρώστους που παίρνουν δακτυλίτιδα, β-αποκλειστές, διουρητικά ή νιτρώδη. Να εφαρμόζεται υποβοηθούμενη ή ελεγχόμενη αναπνοή και να αποφεύγεται η υποξία και η υπερκαπνία.

Σε βαθύτερα επίπεδα αναισθησίας, το ισοφλουράνιο οδηγεί σε σημαντική αύξηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Μπορεί να προκύψει παροδική αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης η οποία αναστρέφεται απόλυτα με τον υπεραερισμό. Συγκριτικά με άλλα πτητικά αναισθητικά έχει παρατηρηθεί μικρότερος μετεγχειρητικός αριθμός εγκεφαλικών αντιδράσεων με το ισοφλουράνιο.

Επειδή τα επίπεδα της αναισθησίας μπορεί να μεταβληθούν εύκολα και γρήγορα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά εξαρωτήρες που παρέχουν προβλέψιμες συγκεντρώσεις και παροχές. Η υπόταση και η αναπνευστική καταστολή αυξάνονται στα βαθύτερα επίπεδα αναισθησίας.

Αυξημένη απώλεια αίματος, συγκρινόμενη με εκείνη που έχει παρατηρηθεί με το αλοθάνιο, έχει καταγραφεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική ή διαγνωστική απόξεση.

Κατά τη χρήση αλογονωμένων πτητικών παραγώγων που φέρουν ομάδα CF₂H (όπως π.χ. το δεσφλουράνιο, ενφλουράνιο, ισοφλουράνιο), έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ανθρακλαιμοσφαιριναιμίας. Παρουσία απορροφητών σε κανονική κατάσταση ενυδάτωσης, δεν παράγονται σημαντικές συγκεντρώσεις μονοξειδίου του άνθρακα. Προσοχή πρέπει να δοθεί στις οδηγίες χρήσης που παρέχουν οι κατασκευαστικές εταιρείες των απορροφητών CO₂.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπερθέρμανσης, καπνού και/ή ανάφλεξης σε μηχανήματα αναισθησίας κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας με παράγοντες της ίδιας κατηγορίας σε συνδυασμό με απορροφητές του CO₂ που είχαν υποστεί ξήρανση, ειδικά αυτούς που περιέχουν υδροξείδιο του καλίου (πχ Baralyme®).

Εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι έχει επέλθει ξήρανση του απορροφητή CO₂, θα πρέπει να αντικατασταθεί πριν από τη χορήγηση του ισοφλουρανίου. Ο χρωματικός δείκτης των περισσότερων απορροφητών CO₂ δεν αλλάζει απαραίτητα ως αποτέλεσμα της ξήρανσης. Ως εκ τούτου, η απουσία σημαντικής χρωματικής αλλαγής δεν πρέπει να λαμβάνεται ως διαβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης. Οι απορροφητές CO₂ θα πρέπει να αντικαθίστανται συστηματικά ασχέτως με το χρώμα του χρωματικού δείκτη τους.

Προφυλάξεις

Γενικές

Όπως και με κάθε ισχυρό γενικό αναισθητικό, το ισοφλουράνιο πρέπει να χορηγείται σε επαρκώς οργανωμένα χειρουργικά κέντρα και από εκπαιδευμένα άτομα με επαρκή εμπειρία στη χορήγηση αναισθησίας και που γνωρίζουν την φαρμακολογία του ισοφλουρανίου.

Επειδή τα επίπεδα της αναισθησίας μπορεί να μεταβληθούν εύκολα και γρήγορα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά εξαερωτήρες με προβλέψιμη παροχή και αποδεκτή ακρίβεια ή τεχνικές που επιτρέπουν την παρακολούθηση των εισπνεόμενων ή εκπνεόμενων συγκεντρώσεων. Ο βαθμός της υπότασης και της αναπνευστικής καταστολής μπορεί να παρέχει κάποιες ενδείξεις για το βάθος της αναισθησίας.

Αναφορές έχουν δείξει ότι το ισοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη από μέση παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων έως θανατηφόρα ηπατική νέκρωση σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Ανεξάρτητα από το είδος του αναισθητικού, είναι σημαντικό να διατηρηθεί φυσιολογική η αιμοδυναμική στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, έτσι ώστε να αποφευχθεί η ισχαιμία μυοκαρδίου.

Όπως και με άλλα αλογονωμένα παράγωγα, το ισοφλουράνιο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο υπεραερισμός μπορεί να είναι χρήσιμος.

Η δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών ενισχύεται σημαντικά από το ισοφλουράνιο.

Όπως και με άλλα γενικά αναισθητικά, μετά την αναισθησία το ισοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει ελαφρά μείωση των νοητικών ικανοτήτων για 2-3 ημέρες καθώς και μία τροποποίηση της διάθεσης, η οποία ενδέχεται να επιμένει έως και 6 ημέρες.

Αναφορές έχουν δείξει ότι η προηγούμενη έκθεση σε αλογονωμένους υδρογονάνθρακες, ειδικά εάν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο των 3 μηνών, μπορεί να αυξήσει το ενδεχόμενο ηπατικής βλάβης.

Παρακλινικές εξετάσεις : Έχει παρατηρηθεί πρόσκαιρη αύξηση της κατακράτησης της BSP, της γλυκόζης αίματος, της κρεατινίνης ορού με ελάτπωση της ουρίας, της ολικής χοληστερόλης και αλκαλικής φωσφατάσης.

Κακοήθης υπερπυρεξία

Σε ευαίσθητα άτομα, η αναισθησία με ισοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει κλινικό σύνδρομο γνωστό ως κακοήθης υπερπυρεξία και που συνιστάται σε υπερμεταβολισμό των σκελετικών μυών, οδηγώντας σε αυξημένη ζήτηση σε οξυγόνο. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει μη ειδικά χαρακτηριστικά όπως μυϊκή ακαμψία, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, κυάνωση, αρρυθμίες, και ασταθή αρτηριακή πίεση (πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά από τα μη ειδικά αυτά χαρακτηριστικά μπορούν να εμφανισθούν και με ελαφρά αναισθησία, οξεία υποξία κ.λ.π.). Η αύξηση του γενικού μεταβολισμού μπορεί να εκφραστεί με αύξηση της

θερμοκρασίας του σώματος (που μπορεί να παρουσιάσει ταχεία άνοδο στην αρχή ή αργότερα στην πορεία, αλλά συνήθως δεν είναι το πρώτο σημείο αυξημένου μεταβολισμού) και με αύξηση της χρήσης του συστήματος απορρόφησης του CO₂ (hot canister). Μπορεί να παρατηρηθεί πτώση της PaO₂ του pH, της αλκαλικής παρακαταθήκης καθώς και υπερκαλιαιμία. Η θεραπεία συνίσταται σε διακοπή του αιτιολογικού παράγοντος (π.χ. ισοφλουράνιο), στην ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου δαντρολενίου (dantrolene sodium) και στην υποστηρικτική θεραπεία. Η θεραπεία αυτή συνίσταται στη προσπάθεια επαναφοράς της θερμοκρασίας του σώματος στο φυσιολογικό, στη κατά περίπτωση υποστήριξη του αναπνευστικού και κυκλοφορικού συστήματος, και στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ισοζυγίου υγρών-ηλεκτρολυτών καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας (συμβουλευθείτε τις πληροφορίες στο φύλλο οδηγιών χρήσεως του ενδοφλεβίου νατριούχου δαντρολενίου). Νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εκδηλωθεί αργότερα. Η διούρηση πρέπει να υποστηρίζεται όσο είναι δυνατό.

Η χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών παραγόντων έχει συνδεθεί με σπάνιες περιπτώσεις αύξησης του καλίου στον ορό οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Ασθενείς με λανθάνουσα ή εκδηλωθείσα νευρομυϊκή νόσο και ιδιαίτερα με μυϊκή δυστροφία Duchenne, φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτοι. Η ταυτόχρονη χορήγηση σουκινιλοχολίνης έχει συνδεθεί με τις περισσότερες, αλλά όχι με όλες τις περιπτώσεις αυτές. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν επίσης σημαντικές αυξήσεις της κρεατινοκινάσης ορού και, σε κάποιες περιπτώσεις μεταβολές των ούρων συμβατές με μυοσφαιρινουρία. Παρά την ομοιότητα κατά την εμφάνιση με τη κακοήγη υπερπυρεξία, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σημεία ή συμπτώματα μυϊκής δυσκαμψίας ή υπέρμετρη αύξηση του μεταβολισμού. Συνιστάται έγκαιρη και επιθετική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας και της ανθεκτικής αρρυθμίας και επίσης επακόλουθη αξιολόγηση για λανθάνουσα νευρομυϊκή νόσο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ισοφλουράνιο ενισχύει τη δράση όλων των γενικών αναισθητικών, κατασταλτικών, ή ναρκωτικών αναλγητικών. Τα οπιοειδή αναλγητικά ενισχύουν την κατασταλτική δράση του ισοφλουρανίου στην αναπνοή.

Μη εκλεκτικοί MAO- inhibitors: Αυτός ο συνδυασμός αντενδείκνυται. Κίνδυνος περιεγχειρητικής κυκλοφορικής κατέρρευσης (ή collapse). Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί 15 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Άλφα και βήτα συμπαθομιμητικά (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη), βήτα συμπαθομιμητικά (ισοπρεναλίνη): Κίνδυνος σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας ως αποτέλεσμα της αύξησης του καρδιακού ρυθμού.

Επινεφρίνη χρησιμοποιούμενη για την τοπική αιμοστατική της δράση, με υποδόριες ή ουλαίες ενέσεις: Κίνδυνος σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας ως αποτέλεσμα του αυξημένου καρδιακού ρυθμού, αν και η μυοκαρδιακή ευαισθησία στην επινεφρίνη είναι χαμηλότερη με το ισοφλουράνιο συγκριτικά με τα άλλα αλογονωμένα αναισθητικά. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι υποδόρια ένεση μέχρι και 50ml διαλύματος επινεφρίνης 1.200.000 δεν προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες σε ασθενείς αναισθητοποιημένους με ισοφλουράνιο.

Έμμεσα συμπαθομιμητικά (αμφεταμίνες και τα παράγωγα τους, ψυχοδιεγερτικά, καταστολείς ορέξεως, εφεδρίνη και τα παράγωγά της): Κίνδυνος περι-εγχειρητικής υπέρτασης. Είναι προτιμότερο να διακοπεί η θεραπεία με τέτοια φάρμακα λίγες μέρες πριν την εγχείρηση.

Βήτα - αναστολείς: Αναπληρωματικοί καρδιαγγειακοί μηχανισμοί μπορεί να εκμηδενίζονται από την παρουσία των βήτα-αναστολέων (αυτό μπορεί να ανακουφισθεί με βήτα συμπαθομιμητικά κατά την διάρκεια της εγχείρησης). Γενικά, κάθε φαρμακευτική αγωγή με βήτα - αναστολέα δεν χρειάζεται να σταματήσει και μία απότομη μείωση της δοσολογίας πρέπει να αποφευχθεί.

Ανταγωνιστές ασβεστίου: Κίνδυνος έντονης υπότασης, ειδικά με παράγωγα διυδροπυριδίνης. Με βεραπαμίλη πολύ σπάνια μπορεί να προκληθεί πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Μυοχαλαρωτικά: Η δράση όλων των κοινώς χρησιμοποιούμενων μυοχαλαρωτικών ενισχύεται σημαντικά από το ισοφλουράνιο, και το αποτέλεσμα είναι πιο έντονο με τα μη αποπλωτικά φάρμακα. Μειωμένες δόσεις περίπου στο 1/2 έως 1/3 μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η νεοστιγμίνη δεν ανταγωνίζεται το ισοφλουράνιο. Όλα τα κοινώς χρησιμοποιούμενα μυοχαλαρωτικά είναι συμβατά με τη χρήση ισοφλουρανίου.

Ισονιαζίδη : Η θεραπεία με ισονιαζίδη πρέπει να διακοπεί μια εβδομάδα πριν την εγχείρηση και να μην ξαναρχίσει έως 15 ημέρες μετά, καθώς υπάρχει κίνδυνος ενίσχυσης της ηπατοτοξικότητας.

Η ΕΚΣ του ισοφλουρανίου μειώνεται όταν το ισοφλουράνιο χορηγείται με μείγμα 67-70%

υποξειδίου του αζώτου σε οξυγόνο, σε προναρκωμένους ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως κατασταλτικά ή ναρκωτικά φάρμακα, και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υποθερμία. Έχει αναφερθεί ότι η κλονιδίνη μειώνει την ΕΚΣ του ισοφλουρανίου.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα μετά από επανειλημμένη έκθεση σε αναισθητικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου. Οι μελέτες στους αρουραίους δεν κατέδειξαν καμιά επίδραση στη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη, το τοκετό ή τη βιωσιμότητα των νεογνών. Δεν αποκαλύφθηκαν ενδείξεις τερατογένεσης. Συγκριτικά πειράματα σε κουνέλια κατέληξαν σε παρόμοια αρνητικά συμπεράσματα. Εν τούτοις βρέθηκε πιθανή εμβρυοτοξική επίδραση σε επίμυς όταν τους δόθηκε ισοφλουράνιο σε δόσεις 6πλάσιες από την συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους. Η σημασία αυτών των μελετών στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή γιατί δεν υπάρχουν επαρκείς και συγκριτικές μελέτες στις εγκύους. Η ασφάλεια στην εγκυμοσύνη δεν έχει αποδειχθεί αλλά δεν υπάρχει λόγος υποψίας κάποιας συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας του φαρμάκου όταν χορηγείται για αναισθησία κατά την εγκυμοσύνη. Απώλεια αίματος συγκρινόμενη με εκείνη που έχει βρεθεί μετά από αναισθησία με άλλους πτητικούς παράγοντες έχει παρατηρηθεί με το ισοφλουράνιο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διακοπή κύησης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το ισοφλουράνιο εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι μητέρες που θηλάζουν πρέπει να προειδοποιούνται να μη θηλάζουν για 24 ώρες μετά το τέλος της αναισθησίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Όπως και με άλλα αναισθητικά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ικανότητα άσκησης δραστηριοτήτων που απαιτούν εγρήγορση όπως η οδήγηση ενός μηχανοκινήτου οχήματος ή ο χειρισμός ενός επικίνδυνου μηχανήματος μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς για κάποιο διάστημα μετά από μια γενική αναισθησία.

Δια τούτο να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα για 24 ώρες μετά την αναισθησία ή όσο χρονικό διάστημα θεωρηθεί απαραίτητο από τον κλινικό γιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ισοφλουράνιο είναι γενικά δόσοεξαρτώμενες προεκτάσεις της φαρμακοδυναμικής του δράσης και περιλαμβάνουν αναπνευστική καταστολή, υπόταση και αρρυθμίες.

Στην ανάνηψη μπορεί να εμφανιστεί ρίγος, ναυτία, έμετος, διέγερση και ειλεός.

Όπως και με άλλα αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά στην εισαγωγή της αναισθησίας μπορεί να εμφανιστεί βήχας, κράτημα της αναπνοής, παροδική άπνοια, αύξηση των εκκρίσεων και αυτόματες μυϊκές συσπάσεις.

Το ισοφλουράνιο ενισχύει τη μυοχαλαρωτική δράση όλων των μυοχαλαρωτικών, κυρίως των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών και οι MAC (ΕΚΣ) μειώνονται όταν συγχρηγείται με N₂O σε ενήλικες.

Ελάχιστη αύξηση των επιπέδων ανόργανου φθορίου στον ορό συμβαίνει κατά και μετά την αναισθησία με ισοφλουράνιο, λόγω βιοαποδομήσεως του φαρμάκου. Τα χαμηλά επίπεδα ανόργανου φθορίου που παρατηρούνται στον ορό (μέση τιμή 4,4 μmol/l σε μία μελέτη) είναι απίθανο να προκαλούν τοξικότητα των νεφρών, διότι ευρίσκονται πολύ χαμηλότερα από την προτεινόμενη τιμή ουδού για τοξικότητα των νεφρών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήθους υπερπυρεξίας από ισοφλουράνιο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Πολύ σπάνια λαρυγγόσπασμος ή βρογχόσπασμος, ιδιαίτερα σε μεγάλες πυκνότητες.

Μικρή αύξηση των σφύξεων (5-10 %) και παροδική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Μικρή αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης.

Εάν χορηγηθεί στη διάρκεια του τοκετού και σε αναισθητικές πυκνότητες προκαλεί χάλαση του μυομητρίου και αιμορραγία.

Όπως και με τα άλλα γενικά αναισθητικά, έχει παρατηρηθεί κάποια αύξηση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, ακόμη και σε απουσία εγχειρητικού stress.

Αναφορές έχουν δείξει ότι το ισοφλουράνιο μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη από ήπια παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων έως θανατηφόρα ηπατική νέκρωση σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Σπάνιες περιπτώσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων δερματίτιδας από επαφή, εξανθήματος, δύσπνοιας, συριγμού, θωρακικής δυσφορίας, οιδήματος προσώπου ή αναφυλακτικής αντίδρασης) έχουν αναφερθεί ειδικά σε συνδυασμό με μακροχρόνια έκθεση των επαγγελματιών υγείας σε αναισθητικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ισοφλουρανίου. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επιβεβαιωθεί με κλινικές εξετάσεις (π.χ δοκιμασία μεταχολίνης). Ωστόσο, η αιτιολογία των αναφυλακτικών αντιδράσεων δεν είναι ξεκάθαρη, λόγω της ταυτόχρονης έκθεσης σε φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν τέτοιες αντιδράσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση πραγματικής ή πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, σταματήστε τη χορήγηση του αναισθητικού, ελέγξτε ώστε οι αναπνευστικές οδοί να είναι ελεύθερες και υποστηρίξτε την αυτόματη ή την ελεγχόμενη αναπνοή με καθαρό οξυγόνο.

Σε περίπτωση τυχαίας ή εκούσιας λήψεως μεγάλης ποσότητας του φαρμάκου, λεπτομερείς οδηγίες δίνει το Κέντρο Δηλητηριάσεων, Αριθ. Τηλεφώνου 210 7793777, Αθήνα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: N01A B06

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες

Μηχανισμός δράσης: Όπως και τα άλλα γενικά αναισθητικά, το ισοφλουράνιο αναστέλλει την αγωγή των δυναμικών δραστικών και τη μετάδοση στις συνάψεις. Ο ακριβής μηχανισμός δράσεως στο υποκυτταρικό επίπεδο δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Η εισαγωγή και ιδιαίτερα η ανάνηψη με το ισοφλουράνιο είναι ταχείες. Αν και η διαπεραστική οσμή του μπορεί να περιορίσει την χρήση του στην εισαγωγή, δεν προκαλείται αύξηση στις εκκρίσεις σιέλου και τραχειοβρογχικών εκκρίσεων. Τα αντανακλαστικά του φάρυγγα και του λάρυγγα ελαττώνονται γρήγορα. Τα επίπεδα αναισθησίας μεταβάλλονται γρήγορα. Ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός. Η αυτόματη αναπνοή που ελαττώνεται καθώς αυξάνει το βάθος της αναισθησίας, πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να υποστηρίζεται όταν κρίνεται αναγκαίο.

Κατά τη διάρκεια της εισαγωγής υπάρχει ελάττωση της αρτηριακής πίεσης η οποία επανέρχεται προς το κανονικό με τα ερεθίσματα της χειρουργικής επέμβασης.

Η αρτηριακή πίεση τείνει να πέσει, κατά τη διατήρηση της αναισθησίας, σε άμεση σχέση με το βάθος της αναισθησίας, ενώ ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός. Με ελεγχόμενη αναπνοή και φυσιολογικό PaCO₂ η καρδιακή παροχή παρά το αυξανόμενο βάθος της αναισθησίας, διατηρείται συνήθως σταθερή από την αύξηση του καρδιακού ρυθμού που ασκεί αντιρροπιστική δράση στη μείωση του όγκου παλμού. Στην αυτόματη αναπνοή, η επακόλουθη υπερκαπνία μπορεί να αυξήσει τον καρδιακό ρυθμό και την καρδιακή παροχή πάνω από τα επίπεδα αφύπνισης.

Η εγκεφαλική αιματική ροή παραμένει αμετάβλητη κατά τη διάρκεια ελαφριάς αναισθησίας με ισοφλουράνιο αλλά τείνει να αυξηθεί στα βαθύτερα επίπεδα αναισθησίας. Η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης μπορεί να εμποδιστεί ή να αντιστραφεί με υπεραερισμό πριν ή κατά την αναισθησία.

Οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές και οι σπασμοί παρατηρούνται σπάνια με το ισοφλουράνιο. Γενικά με τη χορήγηση του ισοφλουρανίου το εγκεφαλογραφικό προφίλ των ασθενών είναι το ίδιο με αυτό που παρατηρείται με τα άλλα πτητικά αναισθητικά.

Το ισοφλουράνιο φαίνεται να ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στην αδρεναλίνη σε ακόμα μικρότερο βαθμό από ότι το ενφλουράνιο. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι υποδόρια ένεση μέχρι 50 ml διαλύματος αδρεναλίνης 1: 200.000 δεν επιφέρει κοιλιακές αρρυθμίες σε ασθενείς αναισθητοποιημένους με ισοφλουράνιο.

Η μυϊκή χάλαση μπορεί να είναι επαρκής για μερικές ενδοκοιλιακές εγχειρήσεις με φυσιολογικά επίπεδα αναισθησίας, αλλά αν απαιτείται μεγαλύτερη χάλαση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις ενδοφλεβίων μυοχαλαρωτικών.

Το ισοφλουράνιο μπορεί να χορηγηθεί για την εισαγωγή και διατήρηση της γενικής αναισθησίας. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του στην εγκυμοσύνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το ισοφλουράνιο υφίσταται ελάχιστη βιομετατροπή στον άνθρωπο. Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μόνο το 0,17% του χορηγούμενου ισοφλουρανίου, μπορεί να περισυλλεγεί στα ούρα ως μεταβολίτες.

Οι μέγιστες τιμές ανόργανου φθορίου στον ορό που κυμαίνονται συνήθως κάτω από τα 5μmol/L, διαμορφώνονται τέσσερις ώρες περίπου μετά την αναισθησία και επανέρχονται στο φυσιολογικό μέσα σε 24 ώρες. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής βλάβης μετά από χορήγηση ισοφλουρανίου.

Απ' όλα τα διαθέσιμα πτητικά αναισθητικά το ισοφλουράνιο είναι το παράγωγο που μεταβολίζεται το λιγότερο. Οι γνωστοί μεταβολίτες του ισοφλουρανίου έχουν βρεθεί να είναι είτε μη τοξικοί είτε σε πολύ χαμηλές στάθμες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα μετά από επανειλημμένη έκθεση σε αναισθητικές συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου. Μελέτες σε αρουραίους δεν έδειξαν καμία επίδραση στη γονιμότητα, την κύηση ή τον τοκετό ή τη βιωσιμότητα του νεογνού. Δεν υπήρχε καμία ένδειξη τερατογένεσης. Συγκρίσιμα πειράματα σε κουνέλια έδωσαν παρόμοια αρνητικά αποτελέσματα. Όμως μία μελέτη σε επίμυς έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λυκοστόματος και την αύξηση ανεπαρκειών (μειωμένο βάρος εμβρύου, μειωμένη σκελετική οστέωση, επιβραδυνόμενη ανάπτυξη των νεφρών). Η σημασία των μελετών αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης

Το ισοφλουράνιο πρέπει να χορηγείται μέσω εξαερωτήρα ειδικά σχεδιασμένο γι' αυτό, ο οποίος φέρει ειδικό σύστημα πλήρωσεως σχεδιασμένο ειδικά για το ισοφλουράνιο.

6.7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 23766/11-4-2007 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

1. ΛΕΩΦ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 512
174 56 ΑΛΙΜΟΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθήμερου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ



ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

106 77 Αθήνα

12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ✓ Λ. Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμπα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ'πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσιού
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
16. Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/11-2009