

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORANE % 99,9 İnhalasyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir FORANE % 99,9 İnhalasyon Çözeltisi, en az %99,9 (h/h) isofluran içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözelti.

Etere benzeyen hafif keskin kokulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnhalasyon anesteziği olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulanan anestezi konsantrasyonlarının hassas olarak kontrol edilebilmesi için, özel olarak isofluran için kalibre edilmiş vaporizatörler kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerleri yaşla beraber değişir. Aşağıdaki tabloda farklı yaş grupları için ortalama MAK değerleri belirtilmektedir.

YETİŞKİNLER		
Yaş	%100 Oksijende Ortalama MAK Değeri	%70 N ₂ O
26 ± 4 yıl	%1,28	%0,56
44 ± 7 yıl	%1,15	%0,5
64 ± 5 yıl	%1,05	%0,37
PEDİYATRİK POPÜLASYON		
Yaş	%100 Oksijende Ortalama MAK Değeri	
0-1 ay	%1,6	
1-6 ay	%1,87	
6-12 ay	%1,8	
1-5 yıl	%1,6	

Premedikasyon:

İsofluranın solunum depresanı olduğu göz önüne alınarak premedikasyon için kullanılacak ilaçlar her hastaya göre ayrı seçilmelidir. Antikolinergik ilaç kullanımı isteğe bağlıdır, fakat pediatrik hastalarda inhalasyon indüksiyonu için tavsiye edilebilir.

Yetişkinlerde anestezi indüksiyonu:

Genellikle isofluran karışımının inhalasyonundan önce kısa etkili bir barbitürat veya diğer bir intravenöz indüksiyon ajanı tatbik edilir. Buna alternatif olarak da, isofluranın oksijen veya oksijen/nitroz oksitteki karışımı kullanılabilir.

İsofluran ile indüksiyonun %0,5'lik bir konsantrasyon ile başlatılması tavsiye edilir. %1,5-%3'lük konsantrasyonlar genellikle 7-10 dakikada cerrahi anesteziyi oluştururlar.

Çocuklarda anestezi indüksiyonu:

Bebeklerde ve çocuklarda öksürük, nefes tutma, desaturasyon, artan salgı ve laringospazm oluşumu nedeniyle isofluranın inhalasyon indüksiyon ajanı olarak kullanılması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4).

İdame:

Cerrahi anestezi seviyeleri oksijen/nitroz oksit karışımındaki %1-%2,5'lik isofluran konsantrasyonları ile idame ettirilir. Sadece oksijen ile beraber verildiğinde %0,5-%1'lik ilave isofluran dozları gerekebilir.

Sezaryende anesteziyi sürdürmek için bir oksijen/nitroz oksit karışımı içinde %0,5-%0,75 isofluran uygundur.

İdame esnasındaki arteriyel basınç seviyeleri diğer komplikasyon faktörlerinin yokluğunda, alveolar isofluran konsantrasyonları ile ters olarak alakalı görülürler. Kan basıncındaki fazla düşüşler, anestezinin derinliğine bağlı olabilir ve bu durumlar, solunan isofluran konsantrasyonu azaltılarak düzeltilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Diğer ajanlarda olduğu gibi, yaşlı hastalarda cerrahi anesteziyi sağlamak için daha az isofluran konsantrasyonları gerekir (yaşa bağlı MAK değerlerine bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

FORANE, isofluran veya diğer halojenli anesteziklere karşı bilinen hassasiyeti olan kişilerde kontrendikedir. Ayrıca, malign hipertermiye karşı bilinen veya şüphelenilen genetik hassasiyeti olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uygulanan anestezik konsantrasyonların hassas olarak kontrol edilebilmesi için, özel olarak isofluran için kalibre edilmiş vaporizatörler kullanılmalıdır. Hipotansiyonun ve solunum depresyonunun derecesi anestezinin derinliği ile artar.

Torsade de pointes ile ilişkili QT aralığında uzama raporları (istisnai durumlarda, ölümcül) bildirilmiştir. QT uzama riski bulunan hastalara isofluran uygulanmasında özellikle dikkat

edilmelidir.

Mitokondriyal bozukluğu bulunan hastalarda isofluran içeren genel anestezi uygulamasında özellikle dikkat edilmelidir.

Diğer inhalasyon ajanları gibi, isofluranın uterusu rahatlatıcı etkisiyle birlikte uterus kanaması için potansiyel riski bulunmaktadır. Obstetrik anestezi sırasında isofluran kullanıldığında klinik karar gözlenmelidir. Obstetrik operasyonlarda isofluranın mümkün olan en düşük konsantrasyonunun kullanılması dikkate alınmalıdır.

Florlu inhalasyon ajanlarının (örn. desfluran, enfluran ve isofluran) kullanımı ile artan, izole karboksihemoglobin vakaları rapor edilmiştir. Normal olarak hidratlanmış absorbanların varlığında, karbonmonoksidin klinik açıdan önemli konsantrasyonları oluşmamıştır. CO₂ absorbanları için imalatçı firmaların talimatlarının dikkatle takip edilmesi gerekir.

İsofluranın karbon monoksit oluşturmak üzere kuru CO₂ absorbanları ile etkileştiği bildirilmiştir. Soluma devrelerinde karbon monoksit oluşma riskini ve karboksihemoglobin seviyelerinin artma ihtimalini en aza indirmek için CO₂ absorbanı kurumaya bırakılmamalıdır.

Bu gruptaki ilaçlarla genel anestezi uygulaması sırasında, kurumuş CO₂ absorbanlarıyla, özellikle de potasyum hidroksit (örn. Baralyme) içerenlerle birlikte kullanıldıklarında anestezi makinesi içinde aşırı ısı, duman ve/veya spontan yanma gibi nadir olaylar bildirilmiştir. Bir klinisyen CO₂ absorbanının kurduğundan kuşkulandığında, isofluran verilmeden önce bu absorban değiştirilmelidir. Çoğu CO₂ absorbanının renk göstergesi kurumaya bağlı olarak zorunlu bir değişim göstermez. Bu nedenle, anlamlı bir renk değişiminin olmaması, yeterli hidrasyon için bir güvence olarak kabul edilmemelidir. CO₂ absorbanları renk göstergesinin durumuna bakılmaksızın rutin olarak değiştirilmelidir.

Genel:

Diğer potent anesteziklerde olduğu gibi isofluran bütün anestezi ekipmanları tamamlanmış ameliyathanelerde ilacın farmakolojisini bilen, anestezi altındaki hastayı yönetebilecek tecrübeye sahip anestezi uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

İsofluran ile anestezi seviyeleri kolaylıkla ve süratle değişebildiğinden, kabul edilebilir doğrulukta tahmin edilebilir bir çıktı veren veya nefesle alınan ve verilen konsantrasyonların izlenebildiği teknikler kullanılmalıdır. Hipotansiyonun ve solunum depresyonunun derecesi anestezik derinliğin bazı bulgularını verebilir.

Raporlar isofluranın karaciğer enzimlerindeki hafif ve geçici artışlardan, çok nadir olarak fatal hepatik nekrozlara kadar uzanan hepatik harabiyet oluşturabileceğini gösterir. Özellikle 3 aydan daha kısa aralıklarda halojenli hidrokarbon anesteziklerine maruz kalmanın hepatik hasar potansiyelini arttırabileceği bildirilmiştir. Siroz, viral hepatit veya diğer önceden var olan karaciğer hastalıkları, halojenli anesteziklerin dışında bir anestezik seçme sebebi olabilir.

Uygulanan anestezik ajan hangisi olursa olsun, koroner arter hastalarında miyokardiyal iskeminin önlenmesi için normal hemodinaminin idamesi çok önemlidir.

İsofluran derin anestezi düzeylerinde serebral kan akımını belirgin ölçüde artırmaktadır. Serebral beyin-omurilik sıvısı basıncında hiperventilasyonla tam olarak geri dönen geçici bir

artış olabilir.

İsofluran artmış intrakraniyal basınçlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Böyle durumlarda hiperventilasyon gerekebilir.

Hipovolemik, hipotansif ve zayıflamış hastalarda isofluran kullanımı kapsamlı olarak araştırılmamıştır. Bu hastalarda kullanım için isofluranın düşük konsantrasyonu önerilmektedir.

İsofluran, tüm kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder, bu etki nondepolarizanlarda en fazla görülür.

İsofluran, anesteziden sonraki 2-4 gün entellektüel fonksiyonlarda hafif bir azalmaya neden olabilir. Ruh halinde ve semptomlarda küçük değişiklikler uygulamadan sonra 6 güne kadar devam edebilir. Bu durum, hastalar normal günlük aktivitelerini, araç veya ağır makine kullanmak dahil, sürdürürken göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.7).

Nöromusküler bozukluğu olan hastalarda miyastenia gravis gibi nöromusküler yorgunluk potansiyelizasyonu görülebilir. Bu hastalarda isofluran dikkatli kullanılmalıdır.

Bronkospazm meydana gelebileceğinden bronkokonstriksiyon geliştirebilecek hastalara isofluran dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İsofluran, narkotik ön ilaç tedavisi ile veya solunum depresyonuna neden olan diğer ajanlarla artabilen solunum depresyonuna neden olabilir. Solunum denetlenmeli ve eğer gerekirse desteklenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Anestezinin indüksiyonu sırasında, tükürük akışı ve trakeobronşial sekresyonu artabilir ve özellikle çocuklarda laringospasma neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

2 yaşın altındaki çocuklar:

Küçük çocuklardaki sınırlı deneyimden ötürü isofluran bu grupta kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Malign Hipertermi:

Duyarlı kişilerde, isofluran anestezisi, yüksek oksijen gereksinimine ve malign hipertermi olarak bilinen klinik sendroma yol açan, iskelet kası hipermetabolik durumu tetikleyebilir. Bu sendrom kas rijiditesi, taşikardi, takipne, siyanoz, aritmiler ve/veya stabil olmayan kan basıncı gibi spesifik olmayan belirtileri içerir (Spesifik olmayan bu belirtilerin birçoğunun hafif anestezisi, akut hipoksi gibi durumlar ile de açığa çıkabileceği unutulmamalıdır.). PaO₂ ve pH düşebilir, hiperkalemi ve baz eksikliği meydana gelebilir. Tedavi, tetikleyici ajanın (örn. isofluran) durdurulmasını, intravenöz dantrolen sodyum uygulanmasını ve destekleyici tedavi uygulanmasını içerir. Böyle bir terapi vücut sıcaklığını normale düşürmek için yoğun çabaları, solunuma ve dolaşıma yardımı, sıvı elektrolit ve asit-baz dengesizliklerinin düzelmesini içerir. (Hasta yönetiminde ilave bilgi için intravenöz dantrolen sodyum kısa ürün bilgisine bakınız). Daha sonra böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir.

Malign hipertermi ile ilgili pazarlama sonrası bildirimleri yapılmıştır. Bu bildirimlerin bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

Peri-operatif Hiperkalemiya:

İnhalasyon anestezi ajanlarının kullanımı çocuklarda postoperatif dönemde çok nadir olarak, kardiyak aritmiler ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum artışları ile bağlantılıdır. Gizli ya da açık nöromusküler hastalığı, özellikle Duchenne musküler distrofisi olan hastalar bu duruma en açık hastalar olarak görünmektedir. Bu olguların tümü olmasa bile çoğunluğu süksinil kolin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda ayrıca serum kreatin kinaz seviyelerinde belirgin artış ve bazı vakalarda miyoglobinüri ile bağlantılı olarak idrarda değişiklikler görülmüştür. Malign hipertermiye benzerliğine rağmen bu hastaların hiçbiri kas rijiditesi veya hipermetabolik durum belirti ve semptomları sergilememiştir. Hiperkalemi ve dirençli aritmi tedavisi için erken ve agresif bir müdahale önerilmektedir. Daha sonra latent nöromusküler hastalar için değerlendirme yapılması önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen kombinasyonlar:

İsoprenalin gibi beta-sempatomimetik ajanlar ve adrenalin ve noradrenalin gibi alfa- ve beta-sempatomimetik ajanlar, potansiyel ventriküler aritmi riskinden ötürü isofluran narkozu süresince dikkatli kullanılmalıdır.

Selektif olmayan MAO-inhibitörleri:

Ameliyat süresince kriz riski taşır. Cerrahi işlemden 15 gün önce tedavi kesilmelidir.

Kullanımda önlem gerektiren kombinasyonlar:

İndirekt etkili sempatomimetikler (amfetaminler ve türevleri, psikolojik uyarıcılar, iştah bastırıcılar, efedrin ve türevleri): Perioperatif hipertansiyon riski taşır. Elektif cerrahi müdahale geçirecek hastalarda, ideal olarak ameliyattan birkaç gün önce tedavi kesilmelidir.

Subkutan yolla veya diş etine uygulanan adrenalin enjeksiyonları: Halotan kullanımına kıyasla adrenalinin isofluran ile birlikte kullanımında miyokard duyarlılığı daha düşük olmasına rağmen, artan kalp hızının sonucu olarak ciddi ventriküler aritmi riski söz konusudur.

Kardiyovasküler kompanzasyon reaksiyonları beta-blokerler tarafından bozulabilir.

CYP2E1 İndükleyicileri:

İzoniazid ve alkol gibi sitokrom P450 izoenzim CYP2E1'in aktivitesini artıran tıbbi ürünler ve bileşenler, isofluranın metabolizmasını artırabilir ve plazma florür konsantrasyonlarında anlamlı artışlara yol açabilir.

İsofluran ve isoniazid kullanımı, hepatotoksik etkilerin potansiyeli riskini artırabilir.

Kalsiyum antagonistler, özellikle dihidropiridin türevleri: İsofluran, kalsiyum antagonistlerle tedavi edilen hastalarda belirgin hipotansiyona yol açabilir. Aditif negatif inotropik etki riskinden ötürü kalsiyum antagonistler eşzamanlı olarak inhalasyon anesteziikleri ile kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Opioidler, benzodiazepinler ve diğer sedatif ajanlar, solunum depresyonu ile ilişkilidir ve isofluran ile eşzamanlı uygulandıklarında dikkatli olunmalıdır.

Süksinilkolinin inhale anestezi ajanlarla eş zamanlı kullanımı, post-operatif dönem süresince pediatrik hastalarda kardiyak aritmilere veya ölüme yol açmış olan serum

potasyum seviyelerinin seyrek görülen artışları ile ilişkilendirilmiştir.

Kas gevşeticilerin etkisi, isofluran tarafından önemli ölçüde potansiyalize edilir. Bu etkileşim nondepolarizan ajanlar ile en fazla görülür. Neostigminin nondepolarizan kas gevşeticiler üzerinde etkisi vardır ancak isofluranın gevşetici aktivitesi üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

Yetişkinlerde N₂O'nun eş zamanlı uygulaması ile MAK (minimum alveoler konsantrasyon) azalır (bkz. Bölüm 4.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İsofluranın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

İsofluranın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Diğer inhalasyon ajanları gibi, isofluranın uterusu gevşetici etkisiyle birlikte uterus kanaması için potansiyel riski bulunmaktadır. Obstetrik anestezi sırasında isofluran kullanıldığında klinik karar gözlenmelidir. Obstetrik operasyonlarda isofluranın mümkün olan en düşük konsantrasyonunun kullanılması dikkate alınmalıdır.

Sezaryen esnasında kullanım

%0,75'e varan konsantrasyonlara kadar isofluranın sezaryen ameliyatı için anestezinin idamesinde güvenli olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

İsofluranın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiği için emziren kadınlara isofluran uygulandığında dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İsofluranın karsinojenik potansiyelini ya da fertiliteye etkisini değerlendirmek amacıyla uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalara, isofluran ile anestezi sonrasında 2-4 gün süresince motorlu araç veya tehlikeli makine kullanımı gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktivitelerin gerçekleştirilmesinin bozulabileceği bilgisi verilmelidir. Diğer anesteziklerle olduğu gibi, ruh halinde ve semptomlarda küçük değişiklikler uygulamadan sonra 6 güne kadar devam edebilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İsofluran uygulamasında karşılaşılan advers reaksiyonlar genellikle farmakolojik etkilerin doza bağımlı uzantısıdır ve solunum depresyonu, hipotansiyon ve aritmileri içerir. Potansiyel ciddi istenmeyen etkiler, malign hipertermiyi, hiperkalemi, serum kreatin kinaz artışı, miyoglobüri, anafilaktik reaksiyonları ve karaciğer advers reaksiyonlarını içermektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Postperatif periyotta titreme, bulantı, kusma, ileus, endişe ve delirium gözlemlenmiştir.

İsofluran dahil genel inhalasyon anestezisi ilaçları ile kalp durması, bradikardi ve taşikardi gözlenmiştir.

Torsade de pointes ile ilişkili QT uzaması raporları (nadir vakalarda, ölümcül) bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların özeti

FORANE ile ilişkili olarak, klinik araştırmalarda bildirilen ve pazarlama sonrası deneyimden rapor edilen advers reaksiyonlar aşağıda Tablo 1’de sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklık kategorileri şu şekildedir; Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100, <1/10); yaygın olmayan(>1/1000, <1/100); seyrek (>1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

SİSTEM ORGAN SINIFI	SIKLIK	ADVERS REAKSİYONLAR
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Karboksihemoglobinemi ²
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon ¹
	Bilinmiyor	Hipersensitivite ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Hiperkalemi ²
	Bilinmiyor	Kan glukozunda artış ¹
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor	Ajitasyon
	Bilinmiyor	Delirium
	Bilinmiyor	Duygu durum değişikliği ⁵
Sinir sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Konvülsiyon
	Bilinmiyor	Mental bozukluk ⁴
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Aritmi
	Bilinmiyor	Bradikardi
	Bilinmiyor	Kardiyak arrest
	Bilinmiyor	EKG’de uzamış QT aralığı
	Bilinmiyor	Taşikardi
	Bilinmiyor	Torsade de pointes

Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Hipotansiyon ²
	Bilinmiyor	Hemoraji ³
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor	Bronkospazm ²
	Bilinmiyor	Dispne ¹
	Bilinmiyor	Hırıltılı solunum ¹
	Bilinmiyor	Solunum depresyonu ²
	Bilinmiyor	Laringospazm ²
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	İleus
	Bilinmiyor	Kusma
	Bilinmiyor	Bulantı
Hepatobilier hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatik nekroz ²
	Bilinmiyor	Hepatosellüler hasar ²
	Bilinmiyor	Kan bilirubin artışı ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Yüzde şişlik ¹
	Bilinmiyor	Kontakt dermatit ¹
	Bilinmiyor	Ciltte döküntü ¹
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bilinmiyor	Miyoglobüri
	Bilinmiyor	Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Kan kreatinini artışı ¹
	Bilinmiyor	Kan üresinin azalması ¹
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bilinmiyor	Malign hipertermi ²
	Bilinmiyor	Göğüste rahatsızlık ¹
	Bilinmiyor	Üşüme
Araştırmalar	Bilinmiyor	Beyaz kan hücresi sayımında artış ¹
	Bilinmiyor	Hepatik enzim artışı ²
	Bilinmiyor	Florür artışı ¹
	Bilinmiyor	Anormal elektroensefalografi
	Bilinmiyor	Kan kolesterolünde azalma ¹
	Bilinmiyor	Kan alkalın fosfat azalması ¹

¹bkz. Bölüm 4.8(Seçili advers reaksiyonların tanımı)

²bkz. Bölüm 4.4

³İndüklenmiş düşük geçiren hastalarda. bkz. Bölüm 4.4.

⁴Anestezi sonrası 2-4 gün süresince entellektüel işlevde hafif bir azalmaya neden olabilir. bkz. Bölüm 4.4.

⁵Duygu durumunda ve semptomlarda 6 güne kadar küçük çaplı değişiklikler sürebilir. bkz.

Bölüm 4.4.

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

BUN'da, serum kolesterolünde ve alkalın fosfatazda düşüşle birlikte kan bilirubininde, kan glikozunda ve serum kreatinininde geçici artışlar gözlemlenmiştir. Diğer tüm genel anesteziyelerdeki gibi, cerrahi stres yokluğunda bile beyaz kan hücrelerinde yükselişler görülmüştür.

Özellikle inhale anestezi ajanlara (isofluran dahil) uzun dönem mesleki maruziyet ile ilişkili nadir aşırı duyarlılık raporları (kontakt dermatit, döküntü, dispne, hırıltı, göğüs rahatsızlığı, yüzde şişme, veya anaflaktik reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar klinik testler ile ispatlanmıştır (örn. metakolin testi). İnhalasyon anesteziye maruziyet sırasında görülen anaflaktik reaksiyonların nedeni açık değildir. Bunun sebebi ise beraber kullanılan ilaçların birçoğunun bu tip reaksiyonlara neden olduğunun bilinmesidir.

İsofluran anestezi esnasında ve sonrası ajanın biyodegradasyonuna bağlı olarak, serum inorganik florür seviyelerinde minimum seviyede yükselişler görülmüştür. Tespit edilen çok düşük serum inorganik florür seviyelerinin (ortalama 4,4mikromol/L) renal toksisiteye sebep olabilmeleri, böbrek toksisitesi için verilen en düşük seviyelerin altında oldukları için pek mümkün değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

İnhalasyon anestezi ajanlarının kullanımı pediyatrik hastalarda postoperatif dönemde çok nadir olarak kardiyak aritmiler ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum artışları ile bağlantılıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Anestezinin indüksiyonu sırasında, tükürük akışı ve trakeobronşial sekresyonu artabilir ve laringospazma neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4)

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda cerrahi anestezi sağlamak için normalde daha az isofluran konsantrasyonları gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Diğer özel popülasyonlar

Nöromusküler hastalık:

İnhalasyon anestezi ajanlarının kullanımı pediyatrik hastalarda postoperatif dönemde çok nadir olarak kardiyak aritmiler ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum artışları ile bağlantılıdır. Latent ve over nöromusküler hastalığı olanlar, özellikle Duchenne müsküler distrofi hastaları en hassas olanlardır (bakınız, bölüm 4.4). Latent nöromusküler hastalığın sonraki değerlendirilmesinde olduğu gibi, hiperkalemi ve dirençli aritmi tedavisi için erken ve agresif müdahale önerilir. (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz söz konusu olduğu zaman anestezinin uygulanmasını durdurup, hava yollarının serbest olduğunu kontrol ediniz ve saf oksijenle veya hava ile asiste veya kontrollü solunuma geçiniz. Diğer halojenli anesteziklerle olduğu gibi, hipotansiyon ve solunum depresyonu gözlemlenmiştir. Kan basıncının ve solunum yakından izlenmesi önerilir. Aşırı derece derin seviyelerdeki anestezinin sonucu olan hipotansiyon ve solunum depresyonunu düzeltmek için destekleyici önlemler gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Genel anestezi
ATC kodu: N01AB06

İndüksiyon ve özellikle uyanış hızlıdır. Hafif keskinliği gaz indüksiyon hızını sınırlandırır da, salivasyon veya trakeo-bronşiyal sekresyonlarda stimülasyon görülmez. Farengal ve larengeal refleksler çabuk kaybolur. Anestezi seviyeleri isofluran ile çabuk değişir. Kalp ritmi stabil kalır. Anestezi derinliği arttıkça spontan solunum deprese olur. Solunum yakından takip edilmeli ve gerekirse yardım sağlanmalıdır.

İndüksiyon esnasında kan basıncında, cerrahi stimülasyonla normale dönen düşüş olur.

İdame esnasında anestezinin derinliği ile direkt alakalı olarak, periferik vazodilatasyondan dolayı kan basıncında düşme eğilimi olur ama kardiyak ritim stabil kalır. Kontrollü solunum ve normal PaCO₂ ile kardiyak debi, artan anestezi derinliğine rağmen idame etmeye eğilimlidir. Bunun primer nedeni kalp hızının artarak vuruş hacmindeki azalmayı kompanse etmesidir. Spontan solunumla birlikte oluşan hiperkapni kalp hızını artırabilir ve kalp debisi uyanıklık düzeylerine yükselir.

Hafif isofluran anestezisi esnasında serebral kan akışında değişiklik olmaz ama daha derin seviyelerde yükselmeye meyil eder. Serebrospinal sıvı basıncındaki artışlar, hastanın anesteziden önce veya sonra hiperventile edilmesi ile önlenebilir veya tersine çevrilebilir. Elektroensefalografik değişimler ve konvülsiyonlar isofluran ile oldukça seyrek.

İsofluranın miyokardiyumu adrenaline karşı hassas hale getirme etkisi, enflurandan daha azdır. Sınırlı veriler, isofluran ile anestezi yapılan hastalarda, 1:200,000 adrenalini çözeltisinin 50 ml'ye kadar olan subkütan infiltrasyonunun ventriküler aritmiye neden olmadığını ortaya koymaktadır.

Normal seviyelerdeki anestezide bazı intraabdominal operasyonlar için kas gevşemesi yeterli olabilir fakat daha fazla gevşeme gerekli olduğunda küçük dozlardaki intravenöz kas gevşeticileri kullanılabilir. İsofluran bütün bilinen kas gevşeticilerin etkisini potansiyalize eder. Özellikle en çok non-depolarizan ajanları etkiler. Neostigmin non-depolarizan kas gevşeticilerin etkisini tersine çevirir ama isofluranın relaksan etkileri üzerine tesiri yoktur. Yaygın olarak kullanılan bütün adale relaksanları isofluran ile uyumluluk gösterir.

İsofluran genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde kullanılabilir. Sezaryen dışında hamilelik veya obstetrik anestezideki yerini belirleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

İnsan vücudunda nispeten az miktarda isofluran metabolizması meydana gelir. Ameliyat sonrası dönemde alınan isofluranın sadece %0,17'si üriner metabolitler olarak geri kazanılabilir. En yüksek serum inorganik florür değerleri genellikle 5mikromol/L'den daha az bir ortalamaya sahiptir ve anesteziden yaklaşık dört saat sonra ortaya çıkar ve 24 saat içinde normal seviyelere döner. İsofluran uygulamasından sonra hiçbir böbrek hasarı bildirilmemiştir.

Pediyatrik:

Çocuklarda yapılan bazı yayınlanmış çalışmalarda yaşamın erken döneminde, tekrarlayan veya uzun süreli anestezik ajanlara maruz kalma sonrasında kognitif eksiklikler gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların önemli kısıtlamaları vardır ve gözlemlenen etkilerin anestezik/sedatif ilaç uygulaması nedeniyle mi yoksa ameliyat veya altta yatan hastalık nedeniyle mi meydana geldiği net değildir. Ayrıca, daha yakın tarihli yayınlanmış kayıt çalışmaları bu bulguları desteklememektedir.

Bazı anestezik/sedatif ilaçlarla yapılan yayınlı hayvan çalışmalarında, yaşamın erken dönemindeki beyin gelişimi üzerine advers etki raporlanmıştır (bakınız, Bölüm 5.3).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

MAK (Minimum Alveoler Konsantrasyon)

Yaş	% 100 Oksijen	% 70 N ₂ O
26 ± 4 yıl	1,28	0,56
44 ± 7 yıl	1,15	0,5
64 ± 5 yıl	1,05	0,37

Dağılım:

48 hastada (16 hasta isofluran almıştır) inhale anesteziklerin farmakokinetiklerini değerlendiren bir klinik araştırma, isofluranın kararlı durum medyan dağılım hacminin ortalama 4285 (1509 – 9640 aralığında) mL_{buhar} kg⁻¹ olduğunu göstermiştir. İsofluran için merkezi kompartımandan periferik kompartımana medyan transport klirensi 30,7 (15,9 – 38,7 aralığında) mL_{buhar} kg va⁻¹ dak⁻¹ olmuştur.

Biyotransformasyon:

İsofluran metabolizmasının göreceli olarak az bir kısmı, insan vücudunda meydana gelmektedir. Post-operatif dönemde alınan isofluranın sadece %0,17'si üriner metabolit olarak geri kazanılabilir.

Eliminasyon:

Pik serum inorganik florür değerleri, genellikle ortalamada 5 mikromol/Ldeğerinden azdır ve anesteziden yaklaşık dört saat sonra gerçekleşmektedir. Bu değerler, 24 saat içerisinde normal seviyelerine dönmektedir.

İsofluran uygulaması sonrasında hiçbir renal hasar belirtisi bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda isofluranın anestezi konsantrasyonlarına tekrarlanan maruziyet sonrasında üreme çalışmaları yapılmıştır. Subterapötik bir dozda verildiğinde, isofluranın farelerde olası bir anesteziyle ilişkili fetotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Sıçan ile yapılan çalışmalar, doğurganlık, hamilelik, doğum ya da yavruların yaşayabilirliği üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Teratojenite ile ilgili bir kanıt bulunmamıştır. Tavşanlardaki karşılaştırılabilir deneyler, benzer olumsuz sonuçlar vermiştir.

Gebe ve genç hayvanlarda yayınlanmış çalışmalarda, 3 saatten uzun süre kullanıldığında hızlı beyin büyümesi veya sinaptogenezi sırasında NMDA reseptörlerini bloke eden ve/veya GABA aktivitesini güçlendiren anestezi ve sedasyon ilaçlarının kullanımı, gelişen beyinde nöronal ve oligodendrosit hücre kaybına yol açabilir. Bu çalışmalar çeşitli ilaç sınıflarından anestezi ajanları içermektedir. Bu klinik olmayan bulguların klinik önemi henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Hayvanlarda yayınlanmış çalışmalar, hafif ve orta dereceli anestezi ile sonuçlanan dozlarda hızlı beyin büyümesi veya sinaptogenezi süresi boyunca anestezi ajanlarının kullanılmasının, gelişen beyinde uzun süreli bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilebilecek hücre kaybına neden olduğunu göstermektedir. Bu klinik olmayan bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

İsofluranın karbon monoksit oluşturmak üzere kuru CO₂ absorbanları ile etkileştiği bildirilmiştir. Soluma devrelerinde karbon monoksit oluşma riskini ve karboksihemoglobin seviyelerinin artma ihtimalini en aza indirmek için CO₂ absorbanı kurumaya bırakılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4)

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Şişeyi sıkı kapatınız.

Klinikte ve hekim kontrolünde kullanılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İsofluran yuvarlak, amber renkli 100 ml'lik, kanatlı boyun halkaları şişe boynuna takılmış olan, ROPP veya ROPP (polikon) kapaklı cam şişelere doldurulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulanan anestezi konsantrasyonlarının hassas olarak kontrol edilebilmesi için, özel olarak isofluran için kalibre edilmiş vaporizatörler kullanılmalıdır.

Bu veya diğer inhalasyon ajanlarının buharının kullanım alanından iyi bir şekilde uzaklaştırılması önerilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok Kat:16-17
34768 Ümraniye/İstanbul

Tel: 0216 636 06 00

Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

135/04

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ