

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isofluran Baxter 100 %, inhalaatiohöyry, neste

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Isofluran Baxter -inhalaatiohöyryä sisältää 1 ml isofluraania.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste

Kirkas väritön neste

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Isofluran Baxter on yleisanestesiaan tarkoitettu nestemäinen, halogenoitu inhalaatioanesteetti.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Isofluran Baxter -valmistetta saa antaa vain asianmukaisesti varustetuissa anestesian antamiseen tarkoitetuissa tiloissa. Valmistetta saa antaa vain henkilöstö, joka tuntee isofluraanin farmakologian ja on perehtynyt anestesiologiaan.

On käytettävä isofluraanille kalibroitua höyrystintä, jotta isofluraanipitoisuutta voidaan säädellä tarkoin.

#### *Anestesian induktio*

Suosittelava isofluraanin alkupitoisuus on 0,5 %. Kirurginen anestesia saavutetaan tavallisesti 7–10 minuutissa käyttämällä 1,3–3,0 prosentin pitoisuuksia. Anestesia aloitetaan antamalla potilaalle unta tuova annos lyhytvaikutteista barbituraattia tai jotain muuta lääkeainetta, esimerkiksi propofolia tai midatsolaamia. Näin vältetään yskimiseltä ja laryngospasmeilta, joita voi ilmaantua käytettäessä induktioon isofluraania yksinään tai yhdessä hapen tai happi-typpioksiduuliseoksen kanssa.

#### *Anestesian ylläpito*

Anestesia voidaan ylläpitää leikkauksen aikana 1,0–2,5 prosentin isofluraanipitoisuudella antamalla samanaikaisesti typpioksiduulia (N<sub>2</sub>O) ja happea (O<sub>2</sub>). Kun isofluraania annetaan pelkän hapen kanssa, isofluraanipitoisuus on nostettava 1,5–3,5 prosenttiin.

#### *Herääminen*

Leikkauksen loppupuolella isofluraanin pitoisuus pienennetään 0,5 prosenttiin. Potilaan heräämisen nopeuttamiseksi isofluraanin anto voidaan lopettaa kokonaan, kun haavansulku aloitetaan. Jos anestetiin anto lopetetaan kokonaan, potilasta on ventiloitava 100-prosenttisellä hapella vähintään 5 minuutin ajan siihen asti, kun potilaan hengitys on palautunut normaaliksi. Isofluraanin MAC-arvo on noin 0,65 %, kun vektorikaasuna käytetään hapen ja typpioksiduulin seosta (50:50).

#### *Aikuiset*

<i>Ikä</i>	<i>Keskimääräiset MAC-arvot, 100 % O<sub>2</sub></i>	<i>70 % N<sub>2</sub>O</i>
<i>26 ±4 vuotta</i>	<i>1,28</i>	<i>0,56</i>
<i>44 ±7 vuotta</i>	<i>1,15</i>	<i>0,50</i>
<i>64 ±5 vuotta</i>	<i>1,05</i>	<i>0,37</i>

#### *Pediatriset potilaat*

<i>Ikä</i>	<i>Keskimääräiset MAC-arvot, 100 % O<sub>2</sub></i>
------------	--

Ennenaikaisena syntyneet < 32 viikon gestatioikä 1,28 %

Ennenaikaisena syntyneet 32 – 37 viikon gestatioikä 1,41 %

0-1 kuukautta 1,60

1-6 kuukautta 1,87

6-12 kuukautta 1,80

1-5 vuotta 1,60

#### Esilääkitys:

Esilääkitykseen käytettävät lääkkeet tulisi valita potilaskohtaisesti huomioiden isofluraanin hengitystä lamaava vaikutus. Antikolinergisten lääkkeiden käyttö on lääkärin päätettävissä, mutta saattaa olla suositeltavaa inhalaation induktiossa pediatrisilla potilailla.

#### Anestesian induktio lapsilla:

Isofluraania ei ole suositella käytettäväksi anestesian induktioon vauvoilla ja lapsilla, yskän, tikahtumiskohtauksen, desaturaaation, lisääntyneen erityksen ja laryngospasmin mahdollisen esiintymisen takia (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Isofluraani on vasta-aiheinen potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys isofluraanille tai muille halogenoiduille inhalaatioanesteeteille.
- Isofluraani on vasta-aiheinen myös potilaille, joilla on tunnettu tai epäilty perinnöllinen alttius maligniin hypertermiaan.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kuten kaikkia yleisanesteetteja, myös isofluraania saa antaa vain anestesian antoon asianmukaisesti varustetussa tilassa henkilöt, jotka tuntevat lääkeaineen farmakologian ja joilla on asianmukainen koulutus anesthesiologiassa sekä kokemusta nukutetun potilaan hoidosta. Isofluraania saa annostella vain höyrystimellä, joka on erityisesti kalibroitu isofluraanin käyttöä varten siten, että annosteltavaa pitoisuutta voidaan tarkoin säädellä. Hypotensio ja hengityslama lisääntyvät, kun anestesia syvenee. Anestesian syvyys voi muuttua herkästi ja nopeasti. Tämän vuoksi käytettävän höyrystimen toiminta ja tarkkuus pitää olla hyvin hallittavissa ja sisään- ja uloshengitetty pitoisuudet seurattavissa. Anestesian syvyyttä osoittavat verenpaineen alenemisen ja hengityksen lamaantumisen aste.

QT-ajan pidentymistä yhdessä kääntyvien kärkien takykardian kanssa (harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtanutta) on raportoitu. Varovaisuutta pitää noudattaa kun isofluraania annetaan potilaille, joilla on riski QT-ajan pidentymisessä.

Varovaisuutta pitää noudatta annettaessa yleisanesteetteja, mukaanlukien isofluraania, potilaille, joilla on mitokondriosairaus.

Tutkimusraportit osoittavat, että isofluraani voi aiheuttaa maksavaurioita lievistä ohimenevästä maksaentsyymien suurentumisesta erittäin harvinaiseen kuolemaan johtavaan maksanekroosiin.

Aiempi, erityisesti alle kolmen kuukauden sisällä tapahtunut, altistuminen halogenoiduille anesteeteille voi lisätä maksavaurion mahdollisuutta. Jos potilaalla on kirroosi, virushepatiitti tai jokin muu maksasairaus, on harkittava jonkin muun kuin halogenoidun anesteetin käyttöä.

Isofluraani voi aiheuttaa hengityslamaa, jota anestesian esilääkitys ja muiden hengitystä lamaavien aineiden samanaikainen käyttö saattavat pahentaa. Hengitystä on seurattava ja avustettava tarvittaessa (ks. kohta 4.8).

Suhteellisen pieni määrä isofluraania metaboloituu elimistössä. Leikkauksen jälkeen vain 0,17 % käytetystä isofluraanista metaboloituu virtsaan. Epäorgaanisen fluorin suurin pitoisuus seerumissa on yleensä alle 5 mikromol/l ja se saavutetaan noin neljä tuntia anestesian jälkeen. Pitoisuudet normalisoituvat noin 24 tunnissa. Isofluraanin annon jälkeen ei ole raportoitu merkkejä munuaisvaurioista.

Isofluraanin käytöstä toistuvissa anestesoissa ei ole riittävästi kokemusta suositusten antamiseksi. Kuten kaikkia halogenoituja anesteetteja käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava, kun anestesia uusitaan lyhyen ajan sisällä.

Hermo-lihasväsymyksen vahvistumista voidaan havaita potilailla, joilla on myasthenia gravis tai muu hermo-lihassairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa isofluraania näille potilaille.

Isofluraani lisää selvästi aivoverenkiertoa syvämmässä anestesiassa. Tämä voi suurentaa aivopainetta tilapäisesti. Paineen nousu korjautuu täydellisesti hyperventiloimalla potilasta.

Isofluraania on käytettävä varoen potilailla, joilla on suurentunut kallonsisäinen paine. Hyperventilaatio voi olla tarpeen näissä tapauksissa.

Keuhkoputkikouristusriskin vuoksi Isofluran Baxter – valmistetta on annettava varoen potilaille, joiden keuhkoputket supistuvat herkästi (ks. kohta 4.8).

Isofluraanin käyttöä ei ole tutkittu laajasti potilailla, joilla on hypovolemia, matala verenpaine tai heikko yleiskunto. Pienempi isofluraanin pitoisuus on suositeltava näillä potilailla.

Käytettävästä anestesia-aineesta riippumatta normaalin hemodynamiikan säilyttäminen on tärkeää, jotta vältetään sydänlihasiskemia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Valmiste voi aiheuttaa hengitystiereaktioita jos anestesiaan käytetään maskia, koska isofluraani aiheuttaa ärsytystä hengitysteiden limakalvoilla. Anestesian induktion aikana syljen ja trakeobronkiaalisen liman erityys voi lisääntyä erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.8). Tämä voi aiheuttaa laryngospasmeja.

Kuten muiden inhalaatioanesteettien, myös isofluraanin on havaittu aiheuttavan lisääntynyttä verenhukkaa potilailla, joille on tehty raskaudenkeskeytys.

Isofluraani relaksoi kohtulihasta. Pienintä mahdollista isofluraanin pitoisuutta on käytettävä synnytyselinten toimenpiteissä (ks. kohta 4.6).

Isofluraanianestesia voi aiheuttaa herkille potilaille luustolihassten hypermetaboliaa. Tämä voi lisätä hapenkulutusta ja aiheuttaa malignin hypertermian oireyhtymän. Oireyhtymän epäspesifejä piirteitä ovat lihasjäykkyys, sydämen tiheälyöntisyys, tiheä hengitys, sinerrys, rytmihäiriöt ja epävakaata verenpaine. (On huomattava, että useat näistä epäspesifeistä merkeistä voivat ilmetä kevyessä anestesiassa, akuutissa hypoksiassa jne.) Kiihtynyt aineenvaihdunta voi ilmetä lämmön nousuna (voi nousta nopeastikin varhaisessa tai myöhäisessä vaiheessa, mutta ei yleensä ole ensimmäinen oire lisääntyneestä aineenvaihdunnasta) ja suurentuneena hiilidioksidiabsorptio järjestelmän kulutuksena (kuumentunut pullo). PaO<sub>2</sub> ja pH voivat pienentyä, ja hyperkaleemiaa ja emäspuutosta voi esiintyä. Hoitona on tilan aiheuttavan aineen (esim. isofluraanin) käytön lopettaminen, dantroleeninatriumin anto laskimoon ja tukihoidon aloittaminen. Tukihoitoon kuuluu ruumiinlämmön normaalina pitäminen, hengityksen ja verenkierron tukeminen tarpeen mukaan ja elektrolyytti-, neste- ja happo-emästasapainon hallinta. (Katso laskimoon annettavan dantroleeninatriumin valmisteyhteenvedosta lisätiedot potilaan hoidosta valmisteella.) Munuaisten vajaatoiminta voi ilmaantua myöhäisemmässä vaiheessa. Isofluraanin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtanutta malignia hypertermiaa.

Suurentuneesta karboksihemoglobiinista on raportoitu yksittäisiä tapauksia inhalaatioaineina käytettävien halogenoitujen hiilivetyjen (desfluraani, enfluraani ja isofluraani) käytön yhteydessä. Kliinisesti merkittäviä pitoisuuksia hiilimonoksidia ei synny kun käytössä on riittävän kostea absorbentti. Valmistajan käyttöohjetta hiilidioksidiabsorbentista pitää noudattaa huolellisesti.

Harvinaisina tapauksina on raportoitu anestesiahyörystimen ylikuumentumista, savuamista ja/tai tuleen syttymistä, kun tämän ryhmän anestesia-aineita on käytetty yleisanestesiassa yhdessä kuivuneen, erityisesti kaliumhydroksidia (esim. Baralyme) sisältävän hiilidioksidiabsorbentin kanssa. Mikäli hoitava lääkäri epäilee hiilidioksidiabsorbentin kuivumista, täytyy se vaihtaa ennen isofluraanin antoa. Useimpien hiilidioksidiabsorbenttien väriosoitin ei välttämättä vaihda väriään osoituksena kuivumisesta. Tämän vuoksi värimuutoksen puuttumista ei pidä tulkita varmaksi merkiksi riittävästä kosteudesta. Hiilidioksidiabsorbentti täytyy vaihtaa säännöllisesti väriosoitimesta riippumatta.

#### Perioperatiivinen hyperkaleemia:

Inhalaatioanesteettien käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt suurentunut kaliumin pitoisuus seerumissa, joka on aiheuttanut leikkauksen jälkeisiä rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia lapsipotilailla. Erityisen alttiita ovat oireetonta tai aktiivista hermo-lihassairautta, varsinkin Duchennen lihasdystrofiaa sairastavat potilaat. Sukkinylikoliinin samanaikainen käyttö on raportoitu useimmissa, mutta ei kaikissa näissä tapauksissa. Näillä potilailla on havaittu myös merkittävää kreatiiniкинаasin pitoisuuden suurenemista seerumissa ja joissakin tapauksissa merkkejä myoglobiinivirtsaisuudesta. Malignin hypotermian kanssa samankaltaisesta esiintymistavasta huolimatta yhdelläkään näistä potilaista ei esiintynyt merkkejä tai oireita lihasjäykkyydestä tai hypermetaboliasta. Varhainen ja aggressiivinen hyperkalemian ja resistentin rytmihäiriöiden hoidon aloitus on suositeltavaa, kuten myös piilevän hermo-lihassairauden jälkiarviointi.

Isofluraani voi aiheuttaa lievää älyllisten toimintojen heikkenemistä 2 - 4 päivää anestesian jälkeen. Pieniä muutoksia mielialassa ja muita oireita voi esiintyä kuuden päivän ajan lääkkeen annosta. Tämä voi vaikuttaa potilaiden normaaleihin arjen toimintoihin, mm. autolla ajamiseen tai koneiden käyttöön (ks. kohta 4.7).

Kaikkien yleisesti käytettyjen lihasrelaksanttien teho lisääntyy merkittävästi isofluraanin käytön yhteydessä, kaikista suurin merkitys tällä on ei-depolarisoivien aineiden kohdalla.

Anestesian induktiossa syljen erityis ja trakeobronkiaalinen erityis voivat lisääntyä aiheuttaen laryngospasmeja erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.8).

#### Alle 2-vuotiaat lapset

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa isofluraania pienille lapsille, koska kokemusta lääkkeen käytöstä tässä potilasryhmässä on vähän.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin annettaessa seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti isofluraanin kanssa:

##### **Ei saa käyttää samanaikaisesti isofluraanin kanssa:**

- Ei-selektiiviset MAO:n estäjät: Leikkauksen tai lääketieteellisen toimenpiteen aikaisen kriisin ja hemodynamiikan epästabiiliuden riski. Hoito on lopetettava 15 vuorokautta ennen leikkausta.

##### **Vältettävä samanaikaista käyttöä isofluraanin kanssa:**

- Beetasymptomimeetit (isoprenaliini) sekä alfa- ja beetasymptomimeetit (adrenaliini, noradrenaliini): on käytettävä varoen isofluraanianestesian aikana kammioperäisen rytmihäiriön mahdollisen riskin vuoksi.

##### **Noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti isofluraanin kanssa:**

- Beetasalpaajat: Samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa inhalaatioanesteetin kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten hypotensiota ja negatiivisia intotrooppisia vaikutuksia. Leikkauksen aikana beetasalpaajien vaikutusta voidaan vähentää beetasymptomimeettien avulla. Beetasalpaajalääkitystä ei yleensä tarvitse keskeyttää kokonaan. Annosten pienentämistä äkillisesti on vältettävä.
- Isoniatsidi: toksisten metaboliittien lisääntyminen voi voimistaa isoniatsidin maksatoksisia vaikutuksia. Isoniatsidihoito on keskeytettävä viikkoa ennen leikkausta ja sen saa aloittaa uudelleen aikaisintaan 15 vuorokautta leikkauksen jälkeen.
- Adrenaliini annettuna injektiona ihon alle tai ikeneen: sydämen sykkeen kiihtyminen voi aiheuttaa vaikean kammioperäisen rytmihäiriön, vaikka sydänlihaksen adrenaliiniherkkyys isofluraanin käytön yhteydessä onkin vähäisempää kuin halotaanin käytön yhteydessä. Suuremmat kuin 5 µg/kg annokset adrenaliinia voivat aiheuttaa limakalvon alle annettua lukuisia kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Siitä huolimatta annos pitää rajata aikuisille esimerkiksi 0,1 mg adrenaliinia 10 minuutin aikana tai 0,3 mg adrenaliinia tunnin aikana.
- Epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit (amfetamiinit ja niiden johdokset, psykostimulantit, ruokahalua hillitsevät lääkkeet, efedriini ja sen johdokset): lisääntynyt perioperatiivisen hypertension riski. Hoito on hyvä keskeyttää useampi vuorokausi ennen kiireetöntä leikkausta.
- Välttämätöntä lääkehoitoa ei useimmissa tapauksissa tarvitse lopettaa ennen yleisanestesiaa. Riittää, että anestesia-äkkäriille kerrotaan lääkityksestä.
- Kaikkien yleisesti käytettyjen lihasrelaksanttien teho lisääntyy merkittävästi isofluraanin käytön yhteydessä, kaikista suurin merkitys tällä on ei-depolarisoivien aineiden kohdalla.
- Lihasrelaksanttien annossuositus on noin 1/3—1/2 normaaliannoksesta. Lihaksia relaksoivan vaikutuksen häviäminen kestää pitempään isofluraanipotilailla kuin muita tavanomaisia anesteetteja saaneilla potilailla. Neostigmiini vaikuttaa ei-depolarisoiviin lihasrelaksantteihin, mutta sillä ei ole vaikutusta isofluraanin aiheuttamaan lihasrelaksaatioon.
- Opioideilla, bentsodiatsepiineilla ja muilla rauhoittavilla lääkeaineilla on hengitystä lamaava vaikutus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti isofluraanin kanssa.

- Kalsiuminestäjät: isofluraani voi aiheuttaa hypotensiota potilaille, joita hoidetaan kalsiuminestäjillä, erityisesti dihydropyridiinijohdoksilla. Negatiivisten inotrooppisten vaikutusten voimistumisen riskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava kun kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti inhalaatioanesteettien kanssa.
- MAC (minimum alveolar concentration) pienenee aikuisilla annettaessa typpioksiduulia samanaikaisesti (ks. kohta 4.2).

#### 4.6 Raskaus ja imetys

##### Käyttö raskauden aikana

Kliiniset kokemukset valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ovat vähäisiä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskauden aikana isofluraania ei pidä käyttää kuin tarkan harkinnan jälkeen.

Isofluraani relaksoi kohtulihasta. Pienintä mahdollista isofluraanin pitoisuutta on käytettävä synnytyselinten toimenpiteissä.

##### Käyttö keisarinleikkauksessa

Isofluraanin on osoitettu olevan 0,75 % pitoisuuteen asti turvallinen anestesian ylläpidossa keisarinleikkauksessa (ks. kohta 4.4).

##### Käyttö imetyksen aikana

Isofluraanin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Koska monien lääkeaineiden tiedetään erittyvän äidinmaitoon, varovaisuutta on noudatettava annettaessa isofluraania imettäville naisille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste voi vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön. Potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita 24 tuntiin isofluraanianestesian jälkeen. Muutokset käytöksessä ja älyllisissä toiminnoissa voivat jatkua 6 päivää lääkkeen annon jälkeen. Tämä voi vaikuttaa potilaiden normaaleihin arjen toimintoihin, mm. autolla ajamiseen tai koneiden käyttöön.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Isofluraanin antoon liitetyt haittavaikutukset ovat yleisesti annoksesta riippuvaisia lääkkeeseen liittyviä fysiologisia vaikutuksia, mm. hengityslama, hypotensio ja rytmihäiriöt. Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat maligni hypertermia, anafylaktiset reaktiot ja maksavaikutukset (ks. kohta 4.4 ja 4.8). Hytinää, pahoinvointia, oksentelua ja suolen tukkeumia on havaittu toimenpiteen jälkeen. Sydämen pysähdystä on havaittu yleisanesteettien käytön yhteydessä., mukaan lukien isofluraanilla.

##### b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on kliinisissä tutkimuksissa ja myynnin aloittamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista, jonka vuoksi yleisyydeksi on merkitty tuntematon.

Elinluokitus (SOC)	Yhteenveto yleisimmistä haittavaikutuksista	
	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Karboksihemoglobinemia <sup>2</sup>
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio <sup>1</sup>
	Tuntematon	Yliherkkyys <sup>1</sup>
	Tuntematon	Hyperkalemia <sup>2</sup>

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tunteamaton	Veren liikasokerisuus
Psyykkiset häiriöt	Tunteamaton	Kiihtyneisyys
	Tunteamaton	Sekavuus
	Tunteamaton	Mielialan vaihtelut <sup>5</sup>
Hermosto	Tunteamaton	Kouristukset
	Tunteamaton	Henkisten kykyjen heikkeneminen <sup>4</sup>
Sydän	Tunteamaton	Rytmihäiriöt
	Tunteamaton	Bradykardia
	Tunteamaton	Sydämen pysähdys
	Tunteamaton	QT–ajan pidentyminen EKG:ssä.
	Tunteamaton	Takykardia
	Tunteamaton	Kääntyvien kärkien takykardia (Torsade de pointes)
Verisuonisto	Tunteamaton	Hypotensio <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Verenvuoto <sup>3</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tunteamaton	Bronkospasmi <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Dyspnea <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Hengityksen vinkuminen <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Hengityslama <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Laryngospasmi <sup>2</sup>
Ruoansulatuselimistö	Tunteamaton	Suolen tukkeuma
	Tunteamaton	Oksentelu
	Tunteamaton	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Tunteamaton	Maksanekroosi <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Maksasoluvaurio <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Bilirubiinin pitoisuus veressä suurentunut
Iho ja ihonalainen kudος	Tunteamaton	Kasvojen turvotus <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Kosketusihottuma <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Ihottuma <sup>1</sup>
Munuaiset ja virtsatiet	Tunteamaton	Kreatiniinin pitoisuus veressä suurentunut
	Tunteamaton	Pienentynyt urean pitoisuus veressä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tunteamaton	Maligni hypertermia <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Rintakehän vaivat <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Vilunväristykset
Tutkimukset	Tunteamaton	Valkosolujen määrä lisääntynyt <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Maksaentsyymi suurentunut <sup>2</sup>
	Tunteamaton	Fluoridi suurentunut <sup>1</sup>
	Tunteamaton	Epänormaali EEG
	Tunteamaton	Kolesterolin pitoisuus veressä pienentynyt
	Tunteamaton	Alkalinen fosfataasi veressä pienentynyt
	Tunteamaton	Kreatiinikinaasi veressä suurentunut
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tunteamaton	Myoglobinuria
	Tunteamaton	Rabdomyolyysi

<sup>1</sup>Katso kohta 4.8(c).

<sup>2</sup>Katso kohta 4.4.

<sup>3</sup>Potilaille, joille on tehty raskauden keskeytys. Katso kohta 4.4.

<sup>4</sup>Voi aiheuttaa lievää älyllisten toimintojen heikkenemistä 2 – 4 päivää anestesian jälkeen. Katso kohta 4.4.

<sup>5</sup>Pieniä muutoksia mielialassa ja muita oireita voi esiintyä kuuden päivän ajan lääkkeen annosta. Katso kohta 4.4.

### *c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Valkosolujen määrän ohimenevää lisääntymistä on havaittu ilman leikkausrasitusoireitakin.

Harvoja yliherkkyyksireaktioita (kosketusihottuma, ihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä, kasvojen turvotus tai anafylaktinen reaktio) on raportoitu erityisesti pitkään jatkuneen ammatillisen inhalaatioanesteeteille, myös isofluraanille, altistumisen yhteydessä. Reaktiot on vahvistettu kliinisin kokein (esim. metakoliinialtistuskokeella). Inhalaatioanesteeteille altistumisesta johtuvien anafylaktisten reaktioiden etiologia on kuitenkin epäselvä, koska samanaikaisesti on altistuttu myös muille lääkeaineille, joiden tiedetään aiheuttavan samanlaisia reaktioita.

Epäorgaanisen fluoridin pitoisuuden seerumissa on havaittu suurentuneen vähäisesti isofluraanianestesian aikana ja sen jälkeen. Tämä johtuu lääkeaineen biodegradaatiosta. On epätodennäköistä, että havaitut pienet pitoisuudet (keskiarvo 4.4 µmol/l yhdessä tutkimuksessa) epäorgaanista fluoridia seerumissa voisi aiheuttaa munuaistoksisuutta, koska pitoisuudet ovat pienemmät kuin munuaistoksisuuden raja-arvot.

### *d. Lapsipotilaat*

Inhalaatioanesteettien käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt suurentunut kaliumin pitoisuus seerumissa, joka on aiheuttanut leikkauksen jälkeisiä rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia lapsipotilailla. (Ks. kohta 4.4.)

Anestesian induktiossa syljen erityis ja trakeobronkiaalinen erityis voivat lisääntyä aiheuttaen laryngospasmeja erityisesti lapsilla. (Ks. kohta 4.4.)

### *e. Muut erityispotilasryhmät*

#### **Hermo-lihassairauspotilaat:**

Inhalaatioanesteettien käyttöön on harvinaisissa tapauksissa liittynyt suurentunut kaliumin pitoisuus seerumissa, joka on aiheuttanut leikkauksen jälkeisiä rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia lapsipotilailla. Erityisen alttiita ovat oireetonta tai aktiivista hermo-lihassairautta, varsinkin Duchennen lihaskuoliin dystrofiaa sairastavat potilaat. Varhainen ja aggressiivinen hyperkalemian ja resistentin rytmihäiriöiden hoidon aloitus on suositeltavaa, kuten myös piilevän hermo-lihassairauden jälkiarviointi (ks. kohta 4.4).

#### **Iäkkäät potilaat:**

Tavallisesti pienempi pitoisuus isofluraania riittää kirurgisen anestesian ylläpitoon iäkkäillä potilailla. (Ks. kohta 4.2.)

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Mahdollisessa yliannostustapauksessa anestesia-aineen anto on lopetettava.



Hypotensiota ja hengityslamaa on havaittu. Verenpaineen ja hengityksen tarkka seuranta on suositeltavaa. Syvän anestesian aiheuttaman matalan verenpaineen ja hengityslaman korjaamiseksi voidaan tarvita tukihoidoa. Varmista, että hengitystiet ovat avoimet ja avusta hengitystä tarvittaessa puhtaalla hapella.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, anestesia-aineet.  
ATC-koodi: N01AB06

Isofluraani on inhalaatioanesteetti, joka kuuluu halogenoitujen anesteettien lääkeryhmään. Isofluraanianestesian induktio ja anestesiasta herääminen tapahtuvat nopeasti.

Isofluraanissa on lievästi ärsyttävä eetterin haju, joka voi hidastaa anestesian induktiota.

Nielu- ja kurkunpäärefleksit heikentyvät nopeasti, mikä helpottaa henkitorven intubaatiota.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Isofluraani metaboloituu vähän verrattuna muihin halogenoituihin anesteetteihin. Keskimäärin 95 % käytetystä isofluraanista palautuu uloshengitysilman mukana ja 0,2 % käytetystä isofluraanista metaboloituu. Päämetaboliitti on trifluoroasetatti.

Isofluraanianestesiassa epäorgaanisen fluorin keskimääräinen pitoisuus seerumissa on yleensä alle 5 mikromol/l noin neljä tuntia anestesian päättymisestä. Arvot normalisoituvat 24 tunnin kuluessa. Tämän ei pitäisi vaikuttaa terveiden munuaisten toimintaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenisin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa, johon voi liittyä pitkittyviä kognitiivisia vaurjauksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Isofluran Baxter -valmiste ei sisällä apuaineita.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskeat lasipullot 100 ml, 250 ml ja 6 x 250 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Isofluran Baxter –inhalaatiohöyry voi muiden inhalaatioanesteettien tavoin muodostaa hiilimonoksidia reagoidessaan hiilidioksidiabsorberin *kuivan* soodan kanssa. Tämä voi aiheuttaa karboksihemoglobiinipitoisuuden suurenemista käytettäessä kiertävää hengitysjärjestelmää. Tämän vuoksi hiilidioksidiabsorberissa on käytettävä tuoretta (kostea) soodaa.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsinki

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11865

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.8.2000/12.5.2008

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.01.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isofluran Baxter 100 %, inhalationsånga, vätska

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Isofluran Baxter inhalationsånga innehåller 1 ml isofluran.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska

Klar, färglös vätska

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Isofluran Baxter är ett flytande halogenerat anestetikum avsett för allmän inhalationsanestesi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Isofluran Baxter skall bara administreras i en adekvat utrustad anestesimiljö av personal som är kunnig i isofluranets farmakologi och som är kompetent att handha patienter under narkos.

För att noggrant kunna kontrollera den exakta koncentrationen av isofluran, skall förgasare speciellt kalibrerade för isofluran användas.

#### *Induktion av anestesi*

Begynnelsekoncentration på 0,5 % rekommenderas. Koncentrationer på 1,3–3,0 % ger vanligtvis kirurgisk anestesi inom 7–10 minuter. Anestesi bör inledas med en hypnotisk dos av kortverkande barbiturater eller andra produkter såsom propofol eller midazolam för att undvika hosta eller laryngospasm, vilka kan uppkomma om induktion genomförs med enbart isofluran eller i kombination med syre eller med en syre-kväve-oxidblandning.

#### *Underhåll av anestesi*

Anestesi kan underhållas under kirurgi med hjälp av en koncentration av 1,0–2,5 %, med samtidig administrering av N<sub>2</sub>O och O<sub>2</sub>. En högre koncentration på 1,5–3,5 % isofluran är nödvändig om det administreras med ren syrgas.

#### *Återhämtning/uppvaknande*

Koncentrationen av isofluran skall reduceras till 0,5 % mot operationens slut, eller avbrytas helt när hudsutureringen påbörjas för att ge snabbt uppvaknande. Om all administrering av anestetika har stoppats, måste patientens lungor ventileras med 100 % syrgas under minst 5 minuter till dess att normal andning återkommit. Om vektorgasen är en blandning av 50 % O<sub>2</sub> och 50 % N<sub>2</sub>O (50:50) är MAC av isofluran cirka 0,65 %.

Vuxna

<i>Ålder</i>	<i>MAC (medelvärde) i 100 % O<sub>2</sub> 70 % N<sub>2</sub>O</i>	
26 ±4 år	1,28	0,56
44 ±7 år	1,15	0,50
64 ±5 år	1,05	0,37

*Pediatrik population*

<i>Ålder</i>	<i>MAC (medelvärde) i 100 % O<sub>2</sub></i>
För tidigt födda, gestationsålder < 32 veckor	1,28 %
För tidigt födda, gestationsålder 32 – 37 veckor	1,41 %
0-1 månad	1,60
1-6 månader	1,87
6-12 månader	1,80
1-5 år	1,60

Premedicinering:

Premedicinering ska väljas utifrån den individuella patienten och med den andningsdepressiva effekten av isofluran i åtanke. Antikolinerga läkemedel kan användas och rekommenderas hos pediatrika patienter vid induktion genom inhalation.

Anestesiinduktion hos barn:

Isofluran rekommenderas inte vid anestesiinduktion hos spädbarn och barn på grund av förekomst av hosta, benägenhet att hålla andan, desaturering, ökad sekretion och laryngospasm (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

- Isofluran är kontraindicerat vid känd överkänslighet mot isofluran eller andra halogenerade anestetika.
- Det är även kontraindicerat vid känd eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Liksom alla läkemedel för allmän narkos, skall Isofluran Baxter bara administreras i en adekvat utrustad anestesimiljö av personal som är kunnig i isofluranets farmakologi och som är kompetent att handha patienter under narkos. För att noggrant kunna kontrollera den exakta koncentrationen av isofluran, skall förgasare speciellt kalibrerade för isofluran användas. Hypotension och andningsdepression ökar när anestesiin fördjupas. Eftersom narkosdjupet kan ändras lätt och snabbt, skall endast sådana förgasare användas som ger förutsägbar koncentration med rimlig precision eller där inspirerade eller expirerade koncentrationer kan följas. Graden av blodtrycksreduktion och andningsdepression kan vara ett tecken på narkosdjupet.

Rapporter om QT-förlängning, associerad med torsade de pointes (i undantagsfall med fatal utgång), har mottagits. Försiktighet ska iakttas när isofluran administreras till patienter med risk för QT-förlängning.

Hos patienter med mitokondriella sjukdomar ska försiktighet iakttas vid allmän anestesi, inklusive administrering av isofluran.

Rapporter visar att isofluran kan ge leverskador, från lättare, övergående förhöjda nivåer av leverenzymmer till livshotande levernekros i mycket sällsynta fall.

Det har rapporterats att tidigare exponering för halogenerade kolväten, framför allt vid intervaller kortare än tre månader, kan öka risken för leverskador. Cirros, viral hepatit, eller andra förekommande leversjukdomar kan vara skäl till att välja andra anestetika än halogenerade anestetika.

Isofluran kan orsaka andningsdepression, vilken kan förstärkas med narkotisk premedicinering eller andra andningsdepressiva medel. Andningen skall övervakas och vid behov assisteras (se avsnitt 4.8).

En relativt liten del av isofluran metaboliseras i kroppen. Under den postoperativa perioden kan endast 0,17 % av den upptagna mängden isofluran återfinnas som metaboliter i urinen. Högsta serumnivån av oorganiskt fluor ligger vanligen på mindre än 5 mikromol/liter och uppnås cirka fyra timmar efter anestesi samt återgår till normala värden inom cirka 24 timmar. Inga tecken på njurskador har rapporterats efter administrering av isofluran.

Erfarenheten från upprepad användning vid anestesi är ej tillräcklig för att en definitiv rekommendation skall kunna ges. Liksom för alla halogenerade anestetika skall upprepad anestesi inom en kort tidsperiod göras med försiktighet.

En förstärkning av neuromuskulär utmattning kan ses hos patienter med myasthenia gravis eller andra neuromuskulära sjukdomar. Isofluran skall användas med försiktighet hos dessa patienter.

Isofluran ökar märkbart blodflödet genom hjärnan vid djup anestesi. Ett övergående ökat cerebrospinalt vätskestryck kan uppkomma, vilket är fullt reversibelt vid hyperventilation. Isofluran måste användas med försiktighet hos individer med förhöjt intrakraniellt tryck. I sådana fall kan hyperventilation bli nödvändig.

Isofluran Baxter skall administreras med försiktighet till patienter som kan utveckla bronkkonstriktion, eftersom bronkospasm kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Det har inte gjorts någon omfattande undersökning av användning av isofluran till hypovolemiska, hypotensiva och försvagade patienter. En lägre koncentration isofluran rekommenderas vid användning till dessa patienter.

Oavsett typ av anestetika som används är det viktigt att upprätthålla normal hemodynamik för att undvika myokardischemi hos patienter med koronarkärlsjukdom.

Med tanke på att isofluran verkar irriterande på slemhinnorna i luftvägarna, kan produkten orsaka luftvägsreaktioner om inhalationsanestesi görs med hjälp av mask. Under induktion av anestesi kan salivflödet och den trakeobronkiala sekretionen öka och därmed ge upphov till laryngospasm, särskilt hos barn (se avsnitt 4.8).

Vid behandling av patienter som har undergått abort genom livmoderskrapning har en ökad blodförlust setts, jämförbar med den som ses vid anestesi med andra inhalationsanestetika.

Isofluran relaxerar uterusmuskeln, och den lägsta möjliga koncentrationen av isofluran bör användas vid obstetiska ingrepp (se avsnitt 4.6).

Vid behandling av känsliga individer kan isoflurannarkos ge ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen, vilket leder till en hög syrekonsumtion och ett kliniskt syndrom känt som malign hypertermi. Detta syndrom innefattar ospecifika tecken, såsom muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och instabilt blodtryck. (Det bör också noteras att flera av dessa ospecifika tecken kan uppträda vid lätt anestesi, akut hypoxi etc.) En generell ökning av metabolismen kan visa sig i form av ökad temperatur (vilken kan öka snabbt tidigt eller sent i det individuella fallet, men är vanligtvis inte

det första tecknet på förhöjd metabolism) och en ökad användning av CO<sub>2</sub>-absorptionssystemet (varm behållare) PaO<sub>2</sub> och pH kan minska och hyperkalemi och basunderskott uppträda. Behandlingen inkluderar utsättning av triggande ämnen (t.ex. isofluran) intravenös administrering av dantrolennatrium och insättande av understödjande behandling. Sådan behandling innefattar kraftfulla åtgärder att återställa kroppstemperaturen till normal, respiratorisk och cirkulatorisk support vid behov och kontroll över elektrolyt-vätske-syra-bas-störningar. (Se produktinformationen för intravenöst dantrolennatrium för ytterligare information om kontroll av patienten.) Njursvikt kan senare uppträda. Malignt hypertermi med dödlig utgång har rapporterats efter administrering av isofluran.

Enstaka fall av ökat karboxyhemoglobin har rapporterats vid användning av halogenerade inhalationsläkemedel med en CH-F<sub>2</sub>-substituent (d.v.s. desfluran, enfluran och isofluran). Inga kliniskt signifikanta koncentrationer av kolmonoxid produceras vid närvaro av normalt hydrerade absorbenter. Tillverkarens instruktioner för CO<sub>2</sub>-absorbenter bör följas noga.

Sällsynta fall av extrem hetta, rök och/eller plötslig brand i narkosapparaten har rapporterats under administrering av anestesiläkemedel i denna klass när de används tillsammans med uttorkade CO<sub>2</sub>-absorbenter, särskild de som innehåller kaliumhydroxid (t.ex. Baralyme). Vid misstanke om att absorbenten kan vara uttorkad skall den bytas ut innan isofluran administreras. Färgindikatorn på de flesta CO<sub>2</sub>-absorbenter ändras nödvändigtvis inte till följd av uttorkning. En utebliven färgförändring skall därför inte tas som ett bevis på att absorbenten är fuktig. CO<sub>2</sub>-absorbenter bör bytas ut med jämna mellanrum, oavsett status på färgindikatorn.

Perioperativ hyperkalemi:

Användningen av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta öknings av kaliumnivåerna i serum, vilket resulterat i hjärtarytmi och dödsfall hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. Patienter med latent samt overt neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, verkar vara särskilt känsliga. Samtidig användning av succinylkolin har förknippats med de flesta, men ej alla, av dessa fall. Dessa patienter hade även signifikant förhöjda nivåer av serumkreatininkinas och i en del fall, förändringar i urinen överensstämmande med myoglobinuri. Trots likheterna med malign hypertermi uppvisade ingen av dessa patienter tecken eller symptom på muskelstelhet eller hypermetabolt tillstånd. Tidig och aggressiv intervention för att behandla hyperkalemi och resistent arytm rekommenderas, liksom efterföljande utredning för latent neuromuskulär sjukdom.

Isofluran kan orsaka en lätt nedsättning av de intellektuella funktionerna i 2 - 4 dagar efter anestesi. Små förändringar av sinnesstämning och symtom kan kvarstå i upp till sex dagar efter administration. Detta måste tas i beaktande när patienterna återupptar normala dagliga aktiviteter, inklusive bilkörning och hantering av maskiner (se avsnitt 4.7).

Isofluran förstärker markant effekten av alla vanligen använda muskelrelaxantia. Denna effekt är som mest påtaglig tillsammans med icke-depolariserande läkemedel.

Under induktion av anestesi kan salivflödet och den trakeobronkiala sekretionen öka och därmed ge upphov till laryngospasm, särskilt hos barn (se avsnitt 4.8).

Barn under 2 år

Försiktighet ska iaktas när isofluran används till små barn på grund av begränsad erfarenhet i denna patientgrupp.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av isofluran och följande produkter kräver strikt övervakning av det kliniska tillståndet hos patienten:

**Ska inte användas samtidigt med isofuran:**

- Icke-selektiva MAO-hämmare: Risk för kris och hemodynamisk instabilitet under operation eller medicinska procedurer. Behandling skall stoppas 15 dagar före operation.

**Samtidig användning med isofluran bör undvikas:**

- Betasympatikomimetika (isoprenalin) och alfa- och betasympatikomimetika (adrenalin, noradrenalin): bör användas med försiktighet under anestesi med isofluran på grund av potentiell risk för ventrikulär arytm som följd av ökad hjärtfrekvens.

**Kombinationer som kräver försiktighet då de används:**

- Betareceptorblockerare: Samtidig användning av betablockerare kan förstärka de kardiovaskulära effekterna av inhalationsanestetika, inklusive hypotoni och negativ inotrop effekt. Effekten av betablockerare kan minskas under operation med hjälp av betasympatikomimetiska medel. I allmänhet behöver inte all medicinering med betablockerare stoppas och ett abrupt utsättande skall undvikas.
- Isoniazid: Risk för potentiering av den hepatotoxiska effekten med en ökad bildning av toxiska metaboliter av isoniazid. Isoniazidbehandling skall stoppas en vecka före operation och kan startas igen som tidigast 15 dagar efter operation.
- Adrenalin, genom subkutan eller gingival injektion: risk för allvarlig ventrikulär arytm som en följd av ökad hjärtfrekvens, trots att myokardiets känslighet för adrenalin är lägre med användande av isofluran än med halotan. Doser mer än 5 µg/kg adrenalin kan orsaka många ventrikulära arytmier efter submukös administrering. Dock skall doseringen begränsas till, exempelvis 0,1 mg adrenalin inom 10 minuter eller 0,3 mg inom en timme hos vuxna.
- Indirekta sympatikomimetika (amfetaminer och dess derivat, psykostimulantia, aptitdämpande medel, efedrin och dess derivat): risk för perioperativ hyperkänslighet och hypertension. I det fall då operation är planerad är det att föredra att avbryta behandlingen flera dagar innan operation.
- I de flesta fall då läkemedelsbehandling är nödvändig, finns det inget skäl att utsätta medicinen före allmänanestesi. Det räcker att informera narkosläkaren.
- Isofluran förstärker markant effekten av alla vanligen använda muskelrelaxantia. Denna effekt är som mest påtaglig tillsammans med icke-depolariserande läkemedel.
- Det rekommenderas därför att cirka en tredjedel till hälften av den vanliga dosen av muskelrelaxantia ges. Försvinnandet av den muskelavslappande effekten tar längre tid med isofluran än med andra konventionella anestetika. Neostigmin har en effekt på icke-depolariserande relaxantia, men har ingen effekt på den relaxerande effekten av isofluran själv.
- Opioider, benzodiazepiner och andra sedativa läkemedel associeras med andningsdepression, och försiktighet bör iaktas när dessa administreras samtidigt som isofluran.
- Kalciumantagonister: isofluran kan leda till uttalad hypotension hos patienter behandlade med kalciumantagonister, speciellt dihydropyridinderivat. Försiktighet bör iaktas när kalciumantagonister används tillsammans med inhalationsanestetika på grund av risken för additiv negativ inotrop effekt.
- MAC (minimum alveolar concentration) reduceras vid samtidig administration av N<sub>2</sub>O hos vuxna (se avsnitt 4.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Användning under graviditet

Klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Isofluran bör inte användas under graviditet annat än efter särskilt övervägande.

Isofluran verkar avslappnande på uterusmuskulaturen, och lägsta möjliga koncentration av isofluran bör användas vid obstetriska ingrepp.

### Användning vid kejsarsnitt

Isofluran i koncentrationer upp till 0,75 % har visats vara säkert för upprätthållande av anestesi vid kejsarsnitt (se avsnitt 4.4).

### Användning under amning

Uppgift saknas om isofluran eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Eftersom många läkemedel passerar över i modersmjölk bör försiktighet iakttas när isofluran ges till ammande kvinnor.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner under minst 24 timmar efter anestesi med isofluran. Förändringar i uppträdande och intellektuella funktioner kan kvarstå i upp till 6 dagar efter administration. Detta måste tas i beaktande när patienten återupptar normala dagliga aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### a. Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som inträffar under administrering av isofluran är i allmänhet dosberoende förstärkningar av den farmakofysiologiska effekten och inkluderar andningsdepression, hypotension och arytmier. Möjliga allvarliga biverkningar inkluderar malign hypertermi, anafylaktiska reaktioner och leverbiverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8). Skakningar, illamående, kräkningar och ileus har observerats under den postoperativa perioden.

Hjärtstillstånd har observerats med inhalerbara läkemedel för allmän anestesi, inklusive isofluran.

### b. Sammanställning av biverkningar i tabellform

Nedanstående tabell visar biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och från erfarenhet efter marknadsföring. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data, därför står det "ingen känd frekvens".

Organklasssystem (SOC)	Sammanställning av de vanligaste biverkningarna	
	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Karboxyhemoglobinemi <sup>2</sup>
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet <sup>1</sup>
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Ökning av blodglukos
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	Agitation
	Ingen känd frekvens	Delirium
	Ingen känd frekvens	Humörförändringar <sup>5</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Konvulsioner
	Ingen känd frekvens	Mental nedsättning <sup>4</sup>
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Arytmi



	Ingen känd frekvens	Bradykardi
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning vid elektrokardiogram
	Ingen känd frekvens	Takykardi
	Ingen känd frekvens	Torsade de pointes
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypotension <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Blödning <sup>3</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Bronkospasm <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Dyspné <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Väsande andning <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Andningsdepression <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Laryngospasm <sup>2</sup>
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Ileus
	Ingen känd frekvens	Kräkningar
	Ingen känd frekvens	Illamående
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatisk nekros <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Hepatozellulär skada <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Ökning av bilirubin i blod
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Ansiktssvullnad <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Kontaktdermatit <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Utslag <sup>1</sup>
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Ökning av kreatinin i blod
	Ingen känd frekvens	Minskning av urea i blod
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Malign hypertermi <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Obehag i bröstet <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Frossbrytningar
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Ökat antal vita blodkroppar <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Ökad nivå av leverenzym <sup>2</sup>
	Ingen känd frekvens	Ökad nivå av fluorid <sup>1</sup>
	Ingen känd frekvens	Onormalt elektroencefalogram
	Ingen känd frekvens	Minskning av kolesterolhalt i blod
	Ingen känd frekvens	Minskning av alkaliskt fosfat i blod
	Ingen känd frekvens	Ökning av kreatinfosfokinas i blod
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Myoglobinuri
	Ingen känd frekvens	Rabdomyolys

<sup>1</sup>Se avsnitt 4.8(c).

<sup>2</sup>Se avsnitt 4.4.

<sup>3</sup>Hos patienter som genomgår inducerad abort. Se avsnitt 4.4.

<sup>4</sup>Kan orsaka en lättare nedsättning av intellektuell funktion i 2 – 4 dagar efter anestesi. Se avsnitt 4.4.

<sup>5</sup>Små förändringar i humör och symptom kan kvarstå i upp till sex dagar. Se avsnitt 4.4.

### **c. Beskrivning av utvalda biverkningar**

Övergående förhöjning av vita blodkroppar har observerats även i frånvaro av kirurgisk stress.

Sällsynta rapporter om överkänslighet (inklusive kontaktdermatit, utslag, dyspné, väsande andning, obehag i bröstet, ansiktssvullnad eller anafylaktisk reaktion) har mottagits, särskilt i samband med långvarig yrkesmässig exponering för inhalationsanestetika, inklusive isofluran. Dessa reaktioner har bekräftats genom kliniska tester (t. ex. metakolintest). Orsaken till de anafylaktiska reaktioner som upplevts under exponering för inhalationsanestetika är däremot oklar på grund av samtidig exponering för flera läkemedel, av vilka många är kända för att framkalla dessa reaktioner.

En minimal ökning av oorganisk fluorid i serum inträffar under och efter anestesi med isofluran, på grund av biodegradering av ämnet. Det är osannolikt att de låga nivåer av oorganisk fluorid i serum som observerats (medelvärde 4,4 µmol/l i en studie) kan orsaka njurtoxicitet eftersom de ligger långt under de föreslagna gränsvärdena för njurtoxicitet.

#### *d. Pediatrisk population*

Användning av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta öknings av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. (Se avsnitt 4.4.)

Under induktion av anestesi kan salivflödet och den trakeobronkiala sekretionen öka och orsaka laryngospasm. (Se avsnitt 4.4.)

#### *e. Andra speciella populationer*

##### **Neuromuskulär sjukdom:**

Användning av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta öknings av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. Patienter med latent samt overt neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, verkar vara mest känsliga. Tidig och aggressiv intervention för att behandla hyperkalemi och restistent arytm, samt efterföljande utredning av latent neuromuskulär sjukdom, rekommenderas (se avsnitt 4.4).

##### **Äldre:**

Normalt krävs lägre koncentrationer isofluran för att upprätthålla kirurgisk anestesi hos äldre patienter. (Se avsnitt 4.2.)

##### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid eventuell överdosering skall tillförseln av anestetika avbrytas.

Hypotension och andningsdepression har observerats. Noggrann övervakning av blodtryck och andning rekommenderas. Stödjande åtgärder kan visa sig nödvändiga för att korrigera hypotension och andningsdepression till följd av en alltför djup nivå av anestesi. Säkra fria luftvägar och assistera ventilationen med ren syrgas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, allmänanestetika.

ATC-kod: N01AB06

Isofluran är ett inhalationsanestetikum som hör till gruppen halogenerade anestetika. Induktion och återuppvaknande sker snabbt med isofluran.

Isofluran har en lätt irriterande eterlukt, som kan begränsa induktionshastigheten.

Farynx- och larynxreflexerna dämpas snabbt varpå trakeal intubering lätt kan göras.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Isofluran metaboliseras i ringa grad jämfört med andra halogenerade anestetika. I genomsnitt återfinns cirka 95 % i utandningsluften; 0,2 % av den upptagna mängden isofluran metaboliseras. Huvudmetaboliten är trifluoroättiksyra.

Hos patienter sövda med isofluran, är vanligen medelnivån av serumkoncentrationen av oorganiskt fluor mindre än 5 mikromol/liter och uppnås cirka fyra timmar efter narkos, återgående till normala värden inom 24 timmar. Detta skall inte påverka njurfunktionen hos patienter med normal njurfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Publicerade djurstudier (inklusive primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under hjärnans snabba tillväxtperiod eller synaptogenes resulterar i cellförlust hos den utvecklande hjärnan som kan associeras till långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är okänd.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bruna glasflaskor 100 ml, 250 ml och 6 x 250 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Isofluran Baxter, liksom andra halogenerade inhalationsanestetika, har rapporterats interagera med *torr* soda i koldioxidabsorber och bilda kolmonoxid. Detta kan i ett återandningssystem medföra ökad risk för förhöjda karboxyhemoglobinvärden. Färsk (fuktig) soda i koldioxidabsorber skall därför användas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Oy  
PB 119  
00181 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11865

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.5.1995  
Datum för den senaste förnyelsen: 21.8.2000/12.5.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.01.2021