

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aerrane 100% líquido para inhalación del vapor

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene: Isoflurano 1 ml

Cada frasco de 250 ml de Aerrane contiene 250 ml de isoflurano.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para la inhalación.

Líquido incoloro, transparente y de escaso olor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aerrane es un anestésico halogenado volátil indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

4.2. Posología y forma de administración

Aerrane debe ser administrado con vaporizadores especialmente calibrados para que la concentración de anestésico liberado pueda ser calculada con exactitud.

Inducción de la anestesia.

Si se utiliza isoflurano para inducir la anestesia, se recomienda una concentración inicial del 0,5%. Las concentraciones de 1,3-3,0 % generalmente logran la anestesia quirúrgica en 7 a 10 minutos.

Se recomienda el uso de una dosis hipnótica de un barbitúrico de acción rápida u otro producto como propofol, etomidato o midazolam para evitar tos o laringospasmos, que pueden surgir si se realiza la inducción con Aerrane sólo o en combinación con oxígeno o con una mezcla de oxígeno-óxido nitroso.

Mantenimiento de la anestesia.

Se puede mantener la anestesia durante la cirugía utilizando una concentración del 1,0 al 2,5 %, con la administración simultánea de óxido nitroso y oxígeno.

Hace falta una concentración mayor, del 1,5 al 3,5 %, de Aerrane si se administra con oxígeno puro.

Los valores de concentración alveolar mínima (C.A.M.) para Aerrane (isoflurano), disminuyen con la edad, descendiendo desde 1,28% en oxígeno a los veinte años, a 1,15 % a los cuarenta, hasta 1,05 % a los sesenta años.

ADULTOS		
Edad	Valor medio de CAM en 100% de Oxígeno	70% NO ₂

26 ± 4 años	1,28%	0,56%
44 ± 7 años	1,15%	0,50%
65 ± 5 años	1,05%	0,37%
POBLACIÓN PEDIÁTRICA		
Edad	Valor medio de CAM en 100% de Oxígeno	
Neonatos prematuros con menos de 32 semanas de edad gestacional	1,28%	
Neonatos prematuros de entre 32-37 semanas de edad gestacional	1,41%	
0-1 mes	1,60%	
1-6 meses	1,87%	
6-12 meses	1,80%	
1-5 años	1,60%	

Recuperación.

Se deberá reducir la concentración de Aerrane al 0,5% al final de la operación, o al 0% durante el cierre de la herida para permitir la recuperación inmediata.

Si se ha suspendido toda administración de agentes anestésicos, las vías aéreas del paciente deberán ser ventiladas varias veces con 100% de oxígeno hasta que se despierte completamente.

Si el gas vector es una mezcla de 50%/O₂ y 50%/N₂O, el volumen de la concentración alveolar mínima del isoflurano es de aproximadamente el 0,65%.

Premedicación.

Los medicamentos utilizados para la premedicación deben ser seleccionados de forma individualizada teniendo en cuenta el efecto depresor respiratorio de isoflurano. El uso de fármacos anticolinérgicos es una cuestión de elección, pero puede ser aconsejable para la inducción de la inhalación en pediatría.

Inducción de la anestesia en niños.

El isoflurano no se recomienda para su uso como agente de inducción por inhalación en los lactantes y los niños debido a la aparición de tos, apnea, desaturación, aumento de las secreciones y laringoespasma (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Isoflurano o a otros anestésicos halogenados especialmente en pacientes que han sufrido trastornos hepáticos, ictericia o fiebre inexplicada, leucocitosis o eosinofilia después de una administración previa de anestésico halogenado.
- Susceptibilidad genética a la hipertermia maligna conocida o sospechada.
- Todos los pacientes (adultos y niños) que vayan a ser sometidos a procedimientos dentales fuera de un hospital o centro asistencial de día (Ver advertencias y precauciones especiales de empleo)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con otros anestésicos halogenados, Aerrane aumenta el flujo sanguíneo cerebral, acompañado por un aumento temporal en la presión de líquido cefalorraquídeo.

Se recomienda que se controle la ventilación en los pacientes de neurocirugía: el flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado en el transcurso de la anestesia liviana, pero tiende a subir en el transcurso de una anestesia más profunda. Se puede evitar o anular el aumento de la presión intracraneal mediante la hiperventilación del sujeto antes o durante la anestesia.

Debido a que los niveles de anestesia se pueden alterar fácil y rápidamente, sólo deben usarse vaporizadores que produzcan concentraciones y velocidades de flujo predecibles. Cuanto más profunda sea la anestesia, más aumenta la hipotensión y la depresión respiratoria.

Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con Torsade de Pointes (mortal, en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administra isoflurano a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que toman fármacos que pueden prolongar el intervalo QT).

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo isoflurano, a los pacientes con trastornos mitocondriales.

Isoflurano, al igual que otros medicamentos inhalatorios, relaja el músculo uterino, lo que supone un riesgo de sangrado uterino. Cuando se utilice isoflurano durante la anestesia obstétrica se debe tener en cuenta la valoración clínica. Para operaciones obstétricas debería usarse la menor concentración posible de isoflurano (ver sección 4.6).

Aerrane al igual que los otros anestésicos halogenados, puede interaccionar con los absorbentes de dióxido de carbono (CO₂) desecados, formando monóxido de carbono. Para minimizar este riesgo en los circuitos cerrados de anestesia y con ello la posibilidad de que se produzcan niveles elevados de carboxihemoglobina, deberá asegurarse la utilización de absorbentes efectivos (húmedos).

Se han referido casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante la administración de la anestesia general con fármacos de esta clase junto con el uso de absorbentes de CO₂ desecados, específicamente aquellos que contienen hidróxido potásico. Cuando un médico sospeche que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, debe reemplazarlo antes de la administración de isoflurano. El indicador del color de la mayoría de los absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por lo tanto, la ausencia de cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben reemplazarse de forma rutinaria independientemente del estado del indicador del color.

General

Aerrane deberá ser utilizado sólo por los anesestesiólogos. Debido a que la profundidad de la anestesia puede cambiar fácil y rápidamente con Aerrane, sólo se podrán utilizar vaporizadores que hayan sido especialmente calibrados para este producto. El alcance de la reducción de la tensión arterial y de la depresión respiratoria puede ser una indicación de la profundidad de la anestesia. Se debería controlar cuidadosamente la respiración espontánea y, en el caso de que fuera necesario, ayudarla.

Se ha notificado en muy raras ocasiones casos de daño hepático en un rango que va desde aumento leve transitorio de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática mortal. Se ha referido que la exposición previa a los anestésicos hidrocarbonados halogenados, especialmente si el intervalo es menor de 3 meses, puede aumentar el potencial para el daño hepático.

La presencia de cirrosis, la hepatitis viral u otra enfermedad hepática preexistente puede ser motivo de elegir un anestésico que no sea anestésico halogenado.

Isoflurano debe emplearse con precaución en pacientes con las siguientes patologías:

- Enfermedad hepática previa: Al igual que ocurre con otros anestésicos halogenados la hipoxia asociada y la exposición repetida a isoflurano aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. Se han descrito disfunciones hepáticas, ictericia, necrosis hepática con desenlace mortal después de la anestesia con anestésicos halogenados.
- Elevada presión intracraneal. Isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada. En estos casos puede ser necesaria la hiperventilación.
- Insuficiencia coronaria grave.
- Miastenia gravis: Los pacientes con miastenia gravis son extremadamente sensibles a medicamentos que producen depresión respiratoria. Estos efectos son potenciados con algunos anestésicos generales. Se deberá utilizar el isoflurano con cautela en estos pacientes.

El isoflurano es un depresor respiratorio profundo que se administra por vía inhalatoria y cuyo efecto es acentuado por premedicación narcótica o el uso concurrente de otros depresores respiratorios. Se deberá controlar cuidadosamente la respiración y utilizar ventilación asistida o controlada si fuera necesario.

No hay suficiente experiencia en anestésias repetidas para hacer una recomendación definida con respecto a ello. Como con todos los anestésicos halogenados, se deberá abordar con cautela la anestesia repetida dentro de un período corto.

El uso de isoflurano en pacientes con hipovolemia, hipotensión y debilitados no ha sido ampliamente investigado. Se recomienda usar isoflurano en una concentración baja en estos pacientes.

No se deberá administrar Aerrane a pacientes que pueden desarrollar broncoconstricción ya que pueden ocurrir broncoespasmos. En el caso de operaciones neuroquirúrgicas, se deberá controlar la respiración apropiadamente.

El isoflurano puede producir vasodilatación coronaria al nivel arteriolar en modelos animales seleccionados; es probable que el fármaco también sea un dilatador coronario en los humanos. Se ha demostrado que el isoflurano, como algunos otros dilatadores arteriulares coronarios, desvía la sangre del miocardio dependiente colateral a áreas penetradas normalmente en un modelo animal ("robo coronario"). Los estudios clínicos hasta la fecha que evalúan la isquemia miocárdica, el infarto y la muerte como parámetros de resultado no han establecido que la propiedad de dilatación arteriolar coronaria del isoflurano esté asociada con el robo coronario o la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. El mantenimiento de la hemodinámica normal para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria, es primordial cuando se emplean fármacos anestésicos.

Se han comunicado casos de arritmias cardíacas en asociación con el uso de Isoflurano. Todos los pacientes anestesiados con Isoflurano deben ser monitorizados estrechamente incluyendo ECG y presión arterial.

A la luz del hecho que Aerrane actúa de manera irritante en la mucosa, es difícil utilizar el producto inhalatorio por medio de una máscara. Durante la inducción de anestesia, pueden aumentar el flujo de

saliva y la secreción traqueobronquial y causar laringospasmos principalmente en los niños (ver sección 4.8).

En el caso de pacientes que han sido sometidas a aborto provocado, se ha hallado un aumento en la pérdida de sangre. Se ha observado un aumento temporal en la retención de bromosulfaleína, glucosa sanguínea y creatinina sérica con una reducción en el nivel de urea sérica, el nivel de colesterol sérico y el nivel de fosfatasa alcalina.

El isoflurano, como otros anestésicos generales, puede producir una ligera disminución de la función intelectual de entre 2 y 4 días después de la anestesia. Como en el caso de los demás anestésicos, los cambios de humor y síntomas pueden persistir hasta 6 días después de la administración (ver sección 4.7)

Todos los relajantes musculares comúnmente utilizados son potenciados notablemente por el isoflurano, siendo el efecto más profundo con los agentes no despolarizantes.

En pacientes con enfermedades neuromusculares, como la miastenia gravis, se puede observar un incremento de la fatiga neuromuscular. Isoflurano debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Isoflurano puede producir depresión respiratoria que puede verse aumentada por la premedicación con narcóticos u otros agentes que causen depresión respiratoria. Debe supervisarse la respiración y si es necesario, proporcionar asistencia (ver sección 4.8).

Población pediátrica:

Niños menores de 2 años

Isoflurano se puede utilizar en neonatos y niños menores de 2 años con un margen aceptable de eficacia y seguridad y es compatible con todos los medicamentos utilizados comúnmente en la práctica anestésica. Se debe tener precaución cuando se utiliza isoflurano en niños pequeños debido a la limitada experiencia con este tipo de pacientes.

Ancianos: Como con otros agentes se requieren concentraciones menores de Aerrane para mantener la anestesia quirúrgica en estos pacientes.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, la anestesia con isoflurano puede provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético ocasionando una gran demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido por hipertermia maligna. El síndrome tiene características inespecíficas tales como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presión sanguínea inestable (es necesario tener en cuenta que varios de estos signos inespecíficos pueden aparecer con anestesia ligera, hipoxia aguda, etc.).

Puede disminuir el pH y la Presión arterial de oxígeno y puede aparecer hiperpotasemia y un déficit de bases. Se han notificado casos de muerte con isoflurano por hipertermia maligna. El tratamiento incluye la suspensión del producto causante (ej. isoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación de una terapia de soporte.

Esta terapia incluye esfuerzos energéticos para reducir a la normalidad la temperatura corporal, soporte respiratorio y circulatorio y tratamiento de los desequilibrios del balance hidroelectrolítico. (Para obtener

información adicional sobre cómo tratar al paciente, consulte la información de prescripción de dantroleno sódico intravenoso).

Posteriormente puede aparecer insuficiencia renal y debe mantenerse si fuera posible, el flujo urinario.

Se han dado casos de hipertermia maligna en la experiencia post-comercialización. Algunos de estos casos han sido mortales.

Durante la inducción de la anestesia, pueden aumentar el flujo de saliva y la secreción traqueo bronquial, los cuales pueden ser causa de laringoespasma, particularmente en niños.

Hiperpotasemia perioperatoria

El uso de anestésicos inhalados se ha asociado raramente con aumentos en los niveles de potasio sérico que han dado lugar a arritmias cardíacas, algunas mortales, en pacientes pediátricos durante el periodo posoperatorio. Los pacientes con enfermedades musculares obvias o latentes, especialmente la distrofia muscular de Dechenne, parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de suxametonio ha sido asociado con la mayoría, aunque no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentan elevaciones significativas en los niveles de creatinina quinasa y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, al igual que la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de isoflurano y los siguientes productos requiere una supervisión estricta de la condición clínica y biológica del paciente.

Combinaciones que no se aconseja usar con Isoflurano

- IMAO no selectivo: Riesgo de crisis durante la cirugía. Se deberá suspender el tratamiento 15 días antes de la cirugía.
- Beta-simpaticomiméticos (isoprenalina) y alfa- y beta-simpaticomiméticos (epinefrina o adrenalina; norepinefrina o noradrenalina): Riesgo potencial de arritmia ventricular como resultado de un aumento en el ritmo cardíaco.

Combinaciones cuyo uso requiere precauciones

- Betabloqueantes: Riesgo de bloqueo del mecanismo de compensación cardiovascular, como resultado de lo cual se intensifican los efectos inotrópicos negativos. Se puede suprimir la acción de los betabloqueadores durante la operación mediante el uso de agentes beta-simpaticomiméticos. En general, ninguna medicación con beta-bloqueantes necesita ser discontinuada y debería evitarse una abrupta reducción de la dosis.
- La administración simultánea de succinilcolina y anestésicos inhalables se ha asociado con casos raros de aumento de potasio sérico que resultaron en arritmias cardíacas y muerte durante el periodo postoperatorio en pacientes pediátricos.

- Isoniacida: el tratamiento con isoniazida debe suspenderse una semana antes de la operación y no debe reiniciarse hasta 15 días después de la misma, ya que el uso concomitante de isoflurano e isoniazida puede aumentar el riesgo de potenciación de la hepatotoxicidad.
- Epinefrina (adrenalina) utilizada por su acción hemostática local, por inyección subcutánea o gingival: Riesgo de arritmias ventriculares graves como consecuencia de un aumento del ritmo cardíaco, aunque la sensibilidad del miocardio a la epinefrina es más baja con el uso de isoflurano que con otros anestésicos halogenados. Las dosis de epinefrina superiores a 5 microgramos/kg, cuando se administran por vía submucosa, pueden producir múltiples arritmias ventriculares.
- Simpaticomiméticos indirectos (anfetaminas y sus derivados; psicoestimulantes, supresores de apetito, efedrina y sus derivados): Riesgo de hipertensión perioperatoria. En el caso de una cirugía programada, es preferible interrumpir el tratamiento algunos días antes de la cirugía.
- Inductores del CYP2E1: los medicamentos y compuestos que aumentan la actividad del isoenzima CYP2E1 del citocromo P450 tales como isoniazida y alcohol, pueden aumentar el metabolismo de isoflurano y resultar en aumentos significativos de las concentraciones de fluoruro en plasma.
- En la mayoría de los casos en el cual es indispensable el tratamiento con un medicamento, no hay motivo para suspenderlo antes de la anestesia general. Es suficiente informarle al anestesista.
- Relajantes musculares: Riesgo de intensificar la acción de los relajantes despolarizadores y, en particular de relajantes no despolarizadores. Por lo tanto se recomienda que se administre aproximadamente un tercio a la mitad de la dosis normal de estas sustancias. La desaparición del efecto mioneural tarda más con isoflurano que con otros anestésicos convencionales. La neostigmina revierte el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes en presencia de isoflurano, pero no revierte la relajación neuromuscular directa del isoflurano.

La C.A.M. (concentración alveolar mínima) se reduce con la administración conjunta de N₂O en adultos. Pueden utilizarse reducciones de la dosis a la mitad o a un tercio.

Todos los relajantes musculares usados habitualmente son compatibles con Aerrane.

La CAM del isoflurano disminuye cuando se administra en un 67-70% de óxido nitroso en oxígeno en pacientes premedicados; en pacientes que reciben a la vez fármacos sedantes o narcóticos y en pacientes que sufren hipotermia. También se ha descrito que la clonidina disminuye la CAM del isoflurano.

- Analgésicos opiáceos, benzodiacepinas y otros agentes sedantes: estos medicamentos potencian la acción depresora del isoflurano sobre la respiración. Se deben administrar con precaución cuando se hace concomitantemente con isoflurano.
- Antagonistas del calcio: riesgo de una marcada hipotensión, particularmente con derivados de la dihidropiridina. El uso de antagonistas del calcio concomitantemente con anestésicos inhalados, produce un riesgo en el efecto aditivo inotrópico negativo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de isoflurano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En estudios realizados con ratones se ha observado un efecto fetotóxico probablemente relacionado con el anestésico, cuando se dan dosis 6 veces superiores a las humanas por lo que isoflurano sólo debería usarse durante el embarazo cuando el beneficio supere el riesgo potencial.

Isoflurano relaja el músculo uterino, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe tener en cuenta la evaluación clínica cuando se utilice isoflurano durante anestesia obstétrica, por lo que para operaciones obstétricas debería usarse la mínima concentración posible de isoflurano (ver sección 4.4).

Uso en cesáreas

Se ha demostrado que el isoflurano, en concentraciones de hasta el 0,75%, es seguro para el mantenimiento de la anestesia por cesárea (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si isoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo que se deben tomar precauciones cuando isoflurano se administra a una mujer en periodo de lactancia.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de isoflurano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En estudios realizados con ratones se ha observado un efecto fetotóxico probablemente relacionado con el anestésico, cuando se dan dosis 6 veces superiores a las humanas por lo que isoflurano sólo debería usarse durante el embarazo cuando el beneficio supere el riesgo potencial.

Se ha demostrado que el isoflurano, en concentraciones de hasta el 0,75%, es seguro para el mantenimiento de la anestesia por cesárea (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si isoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo que se deben tomar precauciones cuando isoflurano se administra a una mujer en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos del isoflurano sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Isoflurano puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. El paciente no deberá conducir ni utilizar máquinas en, al menos, las 24 horas posteriores a la anestesia. Los cambios en el comportamiento y la función intelectual pueden persistir hasta 6 días después de la administración. Esto debe tenerse en cuenta cuando los pacientes reanuden las actividades diarias normales, incluyendo conducir u operar maquinaria pesada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas encontradas en la administración de isoflurano son, en general, extensiones dosis dependientes de los efectos farmacofisiológicos e incluyen depresión respiratoria, hipotensión y arritmias. Existen reacciones adversas potencialmente graves que incluyen hipertermia maligna, hiperpotasemia,

elevación de la creatin-kinasa sérica, mioglobiuria, reacciones anafilácticas y reacciones adversas hepáticas (ver sección 4.4 y 4.8). Se han notificado escalofríos, náuseas, vómitos, íleo, agitación y delirio en el período postoperatorio.

Se ha observado paro cardiaco con los fármacos anestésicos generales inhalatorios incluyendo isoflurano.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles, por lo que es "Desconocida".

Resumen de las reacciones adversas más frecuentes		
Clasificación órgano / sistema	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Carboxihemoglobinemia ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacción anafiláctica ²
	Desconocida	Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Desconocida	Hiperpotasemia ¹
	Desconocida	Aumento de glucosa en sangre ²
Trastornos psiquiátricos	Desconocida	Agitación
	Desconocida	Delirio
	Desconocida	Cambios de humor ³
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Convulsiones
	Desconocida	Problemas mentales ⁴
Trastornos cardiacos	Desconocida	Arritmia
	Desconocida	Bradicardia
	Desconocida	Parada cardiaca
	Desconocida	Prolongación del intervalo QT
	Desconocida	Taquicardia
	Desconocida	Torsade de Pointes
Trastornos vasculares	Desconocida	Hipotensión ¹
	Desconocida	Hemorragia ⁵
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Desconocida	Broncoespasmo ¹
	Desconocida	Disnea ²
	Desconocida	Sibilancias ²
	Desconocida	Depresión respiratoria ¹
	Desconocida	Laringoespasmo ¹
Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Íleo postoperatorio
	Desconocida	Vómitos
	Desconocida	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Necrosis hepática ¹
	Desconocida	Daño hepatocelular ¹
	Desconocida	Aumento de bilirrubina en sangre ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Cara hinchada ²
	Desconocida	Dermatitis de contacto ²
	Desconocida	Erupción ²
Trastornos renales y	Desconocida	Aumento de creatinina en sangre ²

urinarios	Desconocida	Descenso de urea en sangre ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocida	Hipertermia maligna ¹
	Desconocida	Molestias en el pecho ²
	Desconocida	Frío
Exploraciones complementarias	Desconocida	Aumento de recuento de glóbulos blancos sanguíneos ²
	Desconocida	Aumento de enzimas hepáticas ¹
	Desconocida	Aumento de Fluoruro ²
	Desconocida	Electroencefalograma anormal
	Desconocida	Descenso de colesterol en sangre ²
	Desconocida	Descenso de fosfatasa alcalina en sangre ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Desconocida	Mioglobinuria
	Desconocida	Rabdomiólisis

¹ Ver sección 4.4

² Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

³ Ligeros cambios en el estado de ánimo y los síntomas pueden persistir hasta 6 días. Ver Sección 4.4

⁴ Puede causar una ligera disminución de la función intelectual durante 2-4 días después de la anestesia. Ver sección 4.4

⁵ En pacientes con aborto inducido. Ver sección 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado aumentos transitorios de la bilirrubina en sangre, glucosa en sangre y creatinina sérica con disminución en el BUN, colesterol sérico y fosfatasa alcalina. Se han observado aumentos transitorios del recuento de glóbulos blancos incluso en ausencia de estrés quirúrgico.

Se han observado paradas cardíacas, bradicardia y taquicardia con los fármacos anestésicos inhalatorios generales, incluyendo isoflurano.

Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (mortal, en casos excepcionales).

Se ha notificado broncoespasmo y laringospasmo por irritación de las vías aéreas con anestésicos volátiles durante la inhalación.

Se han observado cambios electroencefalográficos y convulsiones con isoflurano.

Se han notificado casos aislados de carboxihemoglobina aumentada con el uso de compuestos de inhalación fluorados (por ejemplo: desflurano, enflurano e isoflurano).

Isoflurano, al igual que otros agentes inhalatorios, produce efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino.

Se han notificado casos de hipersensibilidad con una frecuencia rara (incluyendo dermatitis de contacto, erupción cutánea (rash), disnea, sibilancias, malestar torácico, hinchazón de la cara o reacción anafiláctica) especialmente asociados a una exposición ocupacional de larga duración a los agentes

anestésicos inhalados, incluyendo isoflurano. Estas reacciones han sido confirmadas en pruebas clínicas (por ejemplo test de provocación con metacolina). Sin embargo, la etiología de las reacciones anafilácticas experimentadas durante la exposición a anestésicos inhalatorios no está clara debido a la exposición a múltiples fármacos de forma concomitante, de los que se conoce que muchos causan dichas reacciones.

Durante y después de la anestesia con isoflurano se producen niveles mínimos elevados de fluoruro inorgánico en suero, debido a la biodegradación del anestésico. Es poco probable que los bajos niveles de fluoruro inorgánico observados en el suero (media de 4,4 mmol / l en un estudio) puedan causar toxicidad renal, ya que éstos están muy por debajo de los umbrales descritos para la toxicidad renal.

Población pediátrica

El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio (ver sección 4.4).

Durante la inducción de la anestesia, el flujo de saliva y la secreción traqueobronquial puede aumentar y puede ser la causa de laringoespasmos. (Ver Sección 4.4.)

Otras poblaciones especiales

Enfermedad neuromuscular:

El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los más vulnerables, parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y también sintomática, particularmente la distrofia muscular de Duchenne. Se recomienda una intervención pronta y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente (ver sección 4.4).

Ancianos:

Se requieren concentraciones menores de Aerrane para mantener la anestesia quirúrgica en pacientes de edad avanzada. (Ver Sección 4.2.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosificación, suspender la administración del agente anestésico, verificar que las vías aéreas estén libres y, según las circunstancias, continuar con la respiración asistida o controlada utilizando oxígeno puro.

Se ha observado hipotensión y depresión respiratoria. Se recomienda una estrecha monitorización de la presión arterial y la respiración. Puede que sean necesarias medidas de apoyo para corregir la hipotensión y depresión respiratoria como resultado de niveles demasiado profundos de anestesia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos generales, hidrocarburos halogenados, código ATC: N01AB06.

El isoflurano es un anestésico de tipo inhalatorio, que pertenece al grupo de anestésico halogenado. La inducción y la recuperación de la anestesia se llevan a cabo muy rápidamente con isoflurano.

El isoflurano tiene un olor a éter levemente irritante, lo cual puede limitar la velocidad de la inducción, si bien no parece estimular una excesiva secreción traqueobronquial o salivar. Los reflejos faríngeos y laríngeos disminuyen rápidamente facilitando así la intubación traqueal. El nivel de anestesia puede cambiar en un momento con isoflurano. El ritmo cardiaco permanece estable. La respiración espontánea se deprime según el nivel de anestesia, por lo que LA RESPIRACIÓN DEBE SER MONITORIZADA ESTRECHAMENTE Y COADYUVADA CUANDO SEA NECESARIO.

Durante la inducción hay un descenso de la presión sanguínea, pero vuelve a la normalidad con la estimulación quirúrgica.

Un aumento progresivo en la profundidad de la anestesia origina una disminución en la presión sanguínea, pero el ritmo cardiaco permanece estable. Con una respiración controlada y PaCO₂ normal, a pesar de aumentar la profundidad de la anestesia, el gasto cardiaco tiende a mantenerse fundamentalmente a través de una elevación del ritmo cardiaco que compensa la reducción del volumen sistólico. La hipercapnia que acompaña a la respiración espontánea, posteriormente puede aumentar el ritmo cardiaco y el gasto cardiaco por encima de los niveles en la vigilia.

El flujo sanguíneo cerebral permanece inalterado durante una anestesia ligera con isoflurano, pero tiende a aumentar en niveles más profundos de anestesia. El incremento de presión del líquido cerebroespinal puede prevenirse o invertirse hiperventilando al paciente antes o durante la anestesia.

Los cambios en el electroencefalograma y las convulsiones son muy raras con isoflurano. Generalmente, el electroencefalograma que se obtiene con isoflurano es similar al que se observa con otros anestésicos inhalatorios.

La relajación muscular normalmente es adecuada para algunas operaciones intraabdominales con niveles normales de anestesia, pero relajaciones mayores requieren pequeñas dosis de un relajante muscular intravenoso. Todos los relajantes musculares usados habitualmente son potenciados por isoflurano, teniendo un efecto más profundo con agentes no despolarizantes. La neostigmina invierte los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes pero no tiene efecto sobre las propiedades relajantes de isoflurano.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El metabolismo de isoflurano en el organismo es relativamente pequeño en comparación con otros anestésicos halogenados. En el período postoperatorio sólo el 0,17% del isoflurano captado puede ser recuperado como metabolitos urinarios.

El metabolito principal es el ácido trifluoroacético. Los valores máximos de fluoruro inorgánico sérico generalmente promedian menos de 5 µmol/litro y tiene lugar alrededor de cuatro horas después de la anestesia, volviendo a los niveles normales en 24 horas. No se han observado signos de lesión renal después de la administración de isoflurano.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva después de la exposición repetida a concentraciones anestésicas de isoflurano. En ratones se ha observado un posible efecto fetotóxico relacionado con el isoflurano a dosis terapéuticas. Los estudios en ratas no mostraron efectos sobre la fertilidad, la gestación, el parto o sobre la viabilidad de las crías. No se observó evidencia de teratogenicidad. Estudios similares en conejos también han dado resultados negativos. Se desconoce la relevancia de estos estudios para los seres humanos, ya que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios publicados realizados con animales (incluidos primates) con dosis que producen una anestesia de ligera a moderada, demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el periodo de crecimiento cerebral rápido o sinaptogénesis produce una pérdida celular en el cerebro en desarrollo que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

No procede

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en posición vertical.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aerrane se presenta en frascos de 250 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El isoflurano deberá ser administrado exclusivamente por personas formadas en anestesia general, y para ello se empleará un vaporizador específicamente diseñado y concebido para su uso con el isoflurano.

Aerrane al igual que los otros anestésicos halogenados, puede interactuar con los absorbentes de dióxido de carbono secos, formando monóxido de carbono. Para minimizar este riesgo en los circuitos cerrados de anestesia y con ello la posibilidad de que se produzcan niveles elevados de carboxihemoglobina, deberá asegurarse la utilización de absorbentes efectivos (húmedos).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxter S.L.

Pouet de Camilo, 2

46394 Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60378

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

4 de abril de 1995

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019