

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AERRANE 100% tekutina k inhalaci parou

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Jedna láhev obsahuje isofluranum 100 ml nebo 250 ml ve formě čisté léčivé látky.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tekutina k inhalaci parou.

Popis přípravku: čirá bezbarvá tekutina, ostrého čpavkového zápachu

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AERRANE je inhalační halogenované anestetikum k úvodu a vedení celkové anestezie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Potřebnou koncentraci isofluranu získáme prostřednictvím přesně kalibrovaného odpařovače, který je vyhrazen k použití isofluranu.

Úvod do anestezie

Jestliže je isofluran použit k úvodu do anestezie, je doporučena počáteční koncentrace 0,5 %.

Koncentrace 1,3-3,0 % navodí obvykle chirurgické stádium anestezie během 7-10 minut. K předcházení kašle nebo laryngospasmu, které mohou vzniknout při úvodu anestezie se samotným isofluranem nebo při kombinaci s kyslíkem nebo směsí kyslíku s oxidem dusným, se doporučuje používání krátkodobě působících barbiturátů nebo jiných přípravků, jako jsou propofol, etomidát nebo midazolam.

Udržování anestezie

V průběhu chirurgického výkonu může být udržována anestezie v koncentraci přípravku 1,0-2,5 %, se současným podáním N₂O (oxidu dusného) a O₂ (kyslíku).

Vyšší koncentrace isofluranu 1,5-3,5 % je nezbytná, jestliže je isofluran podáván se 100% kyslíkem.

Ukončení anestezie

Koncentrace isofluranu musí být redukována na 0,5 % ke konci operace nebo na 0 % v průběhu uzavírání operační rány, aby se umožnilo okamžité procitnutí.

Po ukončení podávání všech anesteticky působících látek musí být dýchací cesty pacienta několikrát ventilovány 100% kyslíkem až do doby úplného procitnutí.

Jestliže je výsledná směs plynu 50 % O₂ (kyslíku) a 50 % N₂O (oxidu dusného), hodnota minimální alveolární koncentrace isofluranu je přibližně 0,65 %.

DOSPĚLÍ		
VĚK	PRŮMĚRNÉ HODNOTY MAC VE 100% KYSLÍKU	70% N₂O
26 ± 4 roky	1,28 %	0,56 %
44 ± 7 roků	1,15 %	0,50 %
64 ± 5 let	1,05 %	0,37 %
PEDIATRICKÁ POPULACE		
VĚK	PRŮMĚRNÉ HODNOTY MAC VE 100% KYSLÍKU	
Novorozenci narození před 32. týdnem těhotenství	1,28 %	
Novorozenci narození mezi 32. – 37. týdnem těhotenství	1,41 %	
0-1 měsíc	1,60 %	
1-6 měsíců	1,87 %	
6 -12 měsíců	1,80 %	
1-5 let	1,60 %	

Premedikace:

Přípravky k premedikaci pacientů mají být voleny individuálně se zřetelem na tlumivý vliv isofluranu na dýchání. Použití anticholinergik záleží na rozhodnutí lékaře, ale může být vhodné zejména při úvodu do inhalační anestezie u dětí.

Úvod do anestezie u dětí:

Isofluran se u kojenců a dětí nedoporučuje používat k úvodu do inhalační anestezie z důvodu výskytu kašle, zadržování dechu, desaturace, zvýšené sekrece a laryngospasmu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Isofluran je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na isofluran nebo jiná halogenovaná anestetika.
- Je také kontraindikován u pacientů se známou nebo suspektní genetickou dispozicí k maligní hypertermii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podobně jako jiná silná celková anestetika musí být také isofluran podáván pouze na pracovištích vybavených odpovídající přístrojovou anesteziologickou technikou a pouze osobami náležitě

vyškolenými v podávání celkové anestezie, se zkušeností s vedením anestezie a se znalostí farmakologie přípravku. Isofluran je nutné podávat pomocí odpařovače speciálně kalibrovaného pro jeho použití, aby bylo možné přesně kontrolovat podanou koncentraci přípravku. Při prohlubování anestezie dochází ke zvýšení hypotenze a dechovému útlumu. Protože isofluran rychle a snadno může měnit hladiny anestezie, je třeba používat pouze odpařovače, které dávkují požadovanou koncentraci s náležitou přesností, nebo přístrojovou techniku umožňující monitoraci koncentrací plynů při nádechu a výdechu. Stupeň hypotenze a dechového útlumu mohou být ukazatelem hloubky anestezie.

Byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu spojené s torsade de pointes (ve výjimečných případech fatální). U pacientů s rizikem prodlouženého QT intervalu se má isofluran podávat s opatrností.

U pacientů s mitochondriálním onemocněním se má celková anestezie, včetně isofluranu, podávat s opatrností.

Záznamy prokazují, že isofluran může způsobit poškození jater v rozsahu od mírného, přechodného zvýšení jaterních enzymů až po fatální jaterní nekrózu ve velmi vzácných případech. Bylo zaznamenáno, že předchozí expozice halogenovým uhlovodíkovým anestetikům, zvláště pokud je interval kratší než 3 měsíce, může zvýšit potenciál poškození jater. Cirhóza, virová hepatitida nebo jiné již existující onemocnění jater může být důvodem k výběru jiného než halogenovaného anestetika.

Isofluran může způsobit dechový útlum, který může být zesílen premedikací omamnými látkami nebo jinými látkami způsobujícími dechový útlum. Dýchání by mělo být pod kontrolou a v případě potřeby je třeba zajistit jeho podporu (viz bod 4.8).

S opakovaným použitím anestezie nejsou dostatečné zkušenosti, aby bylo možné učinit v tomto ohledu definitivní doporučení. Stejně jako u všech halogenovaných anestetik je třeba k opakování anestezie během krátkého časového období přistupovat s opatrností.

Potenciace neuromuskulární únavy může být pozorována u pacientů s neuromuskulárním onemocněním, jako je myasthenia gravis. U těchto pacientů se musí isofluran používat opatrně.

Při hlubších hladinách anestezie zvyšuje isofluran výrazně průtok krve mozky. Proto může docházet k přechodnému zvýšení tlaku mozkomíšního moku, které je plně reverzibilní hyperventilací. U pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem se musí isofluran používat opatrně. V takových případech může být nutná hyperventilace.

Přípravek AERRANE by měl být podáván s opatrností pacientům, u kterých se může rozvinout bronchokonstrikce, protože může nastat bronchospasmus (viz bod 4.8).

Použití isofluranu nebylo rozsáhle zkoušeno u pacientů s hypovolemií, hypotenzí a oslabených pacientů. U těchto pacientů se doporučuje použít nižší koncentrace isofluranu.

Bez ohledu na použité anestetikum je důležité u pacientů s ischemickou chorobou srdeční udržet normální hemodynamiku, aby se předešlo ischemii myokardu.

Vzhledem k tomu, že přípravek AERRANE dráždí sliznice, je jeho použití obtížné u inhalační anestezie aplikované pomocí masky.

V průběhu úvodu do anestezie může být zvýšena salivace a tracheobronchiální sekrece, což může, zejména u dětí, vést k laryngospasmu (viz bod 4.8).

U pacientek podstupujících umělý potrat byly po podání isofluranu zaznamenány zvýšené krevní ztráty srovnatelné s krevními ztrátami po anestezii při použití jiných inhalačních látek. Isofluran uvolňuje děložní svalstvo, a proto je při porodnických operacích třeba používat co nejnižší koncentrace isofluranu (viz bod 4.6).

Maligní hypertermie

U vnímavých jedinců může isofluranová anestezie vyvolat hypermetabolický stav kosterních svalů vedoucí k vysoké spotřebě kyslíku a klinickému syndromu známému jako maligní hypertermie. Tento syndrom zahrnuje nespecifické příznaky, jako je svalová ztuhlost, tachykardie, tachypnoe, cyanóza, arytmie a nestabilní krevní tlak. (Je třeba také poznamenat, že mnohé z těchto nespecifických příznaků se mohou objevit při mírné anestezii, akutní hypoxii apod.) Zvýšení celkového metabolismu se může projevit zvýšenou teplotou (která se může v tomto případě rychle zvýšit na počátku anestezie nebo později, ale obvykle se nejedná o první příznak zvýšeného metabolismu) a zvýšeným využitím absorbentu CO₂ (horká nádoba pohlcovače). Parciální tlak O₂ a pH mohou klesnout a může se objevit hyperkalemie a deficit bazí. U isofluranu byla hlášena fatální maligní hypertermie. Léčba zahrnuje přerušování přívodů látek, které spouštějí tyto mechanismy (např. isofluranu), intravenózní aplikaci sodné soli dantrolenu a zajištění podpůrné léčby. Taková léčba zahrnuje intenzivní péči směřující k obnovení normální tělesné teploty, podporu dýchání a oběhového systému podle potřeby a úpravu elektrolytů, tekutin a acidobazické rovnováhy. (Viz příbalová informace pro intravenózní podávání sodné soli dantrolenu pro podrobnosti o léčbě pacienta.) Později může dojít k selhání ledvin.

Byly zaznamenány ojedinělé případy zvýšeného karboxyhemoglobinu při použití halogenovaných inhalačních látek se složkou CF₂H (tj. desfluran, enfluran a isofluran). Žádné klinicky významné koncentrace oxidu uhelnatého se v přítomnosti normálně hydratovaných absorbentů nevytvářejí. Pro absorbenty CO₂ je třeba dodržovat pokyny výrobce.

Vzácně byly zaznamenány případy extrémní teploty, kouře nebo spontánního požáru anestetických přístrojů v průběhu podávání celkové anestezie s léčivými přípravky této třídy, pokud byly použity ve spojení s vyschlými CO₂ absorbenty, zvláště těmi, které obsahují hydroxid draselný (např. Baralym). Pokud má lékař podezření na vyschlý absorbent CO₂, pak je třeba ho před podáním isofluranu vyměnit. Barevný indikátor většiny absorbentů CO₂ se při vyschnutí nemusí nezbytně změnit. Z tohoto důvodu není možné brát fakt, že nedošlo ke změně barvy, jako bezpečnou známku dostatečného zvlhčování. Nádoby s absorbentem CO₂ vyměňujte pravidelně bez ohledu na stav barevného indikátoru.

Perioperační hyperkalemie

Používání inhalačních anestetik bývá ve vzácných případech spojeno se vzestupem sérových hladin draslíku, které mohou během pooperačního období u pediatrických pacientů vyústit až v srdeční arytmie a úmrtí. Pacienti s latentním i manifestním neuromuskulárním onemocněním, zejména s Duchennovou svalovou dystrofií, se jeví nejvíce ohroženi. Současné použití sukcinylcholinu bývá spojeno s většinou, ne však se všemi z těchto případů. U těchto pacientů docházelo také k významnému vzestupu hladin kreatinínázy v séru a v některých případech i ke změnám ve složení moči, kdy se vyskytla myoglobinurie. Navzdory podobnosti v projevech s maligní hypertermií, nevykazoval žádný z těchto pacientů známky či příznaky svalové rigidity nebo hypermetabolického stavu. Doporučuje se včasná a agresivní intervenční léčba hyperkalemie a rezistentních arytmii, včetně následného zhodnocení možnosti výskytu latentního neuromuskulárního onemocnění.

Isofluran může způsobit mírný pokles kognitivních funkcí po dobu 2 - 4 dnů po anestezii. Nepatrné změny nálady a symptomy mohou přetrvávat až 6 dní po podání. Toto je třeba zvážit u pacientů, kteří se navrací do normálních denních činností, včetně řízení a obsluhy těžkých strojů (viz bod 4.7).

Isofluran výrazně zesiluje účinek všech běžně používaných myorelaxancií, nejhlubší je účinek nedepolarizujícími látkami.

Děti do 2 let věku

Při použití isofluranu u malých dětí je třeba postupovat opatrně vzhledem k omezeným zkušenostem s touto skupinou pacientů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání isofluranu a následujících přípravků vyžaduje přísnou kontrolu klinického a biologického stavu pacienta.

Nedoporučované kombinace:

- Beta-sympatomimetika (isoprenalin) a alfa- a beta-sympatomimetika (epinefrin nebo adrenalin; norepinefrin nebo noradrenalin) by se měla během narkózy isofluranem používat s opatrností z důvodu potenciálního rizika vzniku ventrikulární arytmie.
- Neselektivní IMAO: riziko krize a hemodynamické nestability v průběhu operace nebo léčebných zákroků. Léčba se má přerušit 15 dní před chirurgickým výkonem.

Kombinace vyžadující opatrnosti při použití:

- Betablokátory: současné užívání beta-blokátorů může zesílit kardiovaskulární účinek inhalačních anestetik zahrnující hypotenzi a negativní inotropní účinky. Riziko blokáce kardiovaskulárního kompenzačního mechanismu jako výsledek intenzivního negativně inotropního účinku. Účinek betablokátorů může být potlačen v průběhu operace užitím betasympatomimetických látek. V zásadě jakákoliv medikace s betablokátory nevyžaduje vysazení a je třeba se vyhnout náhlé redukci dávky. Kardiovaskulární kompenzační reakce může být zhoršena beta-blokátory.
- Isoniazid: riziko potenciace hepatotoxického účinku zvýšenou tvorbou toxických metabolitů isoniazidu. Léčba isoniazidem by se měla přerušit týden před operací a nemá být nasazena dříve než 15 dní po ní.
- Epinefrin (adrenalin) jako podkožní nebo gingivální injekce: riziko těžkých ventrikulárních arytmií jako následek zvýšené srdeční frekvence i přesto, že citlivost myokardu k epinefrinu je nižší při užití isofluranu než v případě halotanu. Z toho důvodu má být dávkování omezeno např. 0,1 mg epinefrinu během 10 minut anebo 0,3 mg během jedné hodiny u dospělých. Dávka adrenalinu vyšší než 5 µg/kg podaná submukosálně může vyvolat komorové arytmie.
- Nepřímo působící sympatomimetika (amfetaminy a jejich deriváty, psychostimulancia, látky potlačující chuť k jídlu, efedrin a jeho deriváty): riziko epizod hypertenze v průběhu operace. U pacientů postupujících elektivní operaci je vhodné přerušit léčbu několik dní před operací.
- Ve většině případů, kde je medikamentózní léčba nevyhnutelná, není důvodu ji přerušit před celkovou anestézií. Je dostačující o ní informovat anesteziologa.
- Všechna běžně používaná svalová relaxancia jsou významně potencionována isofluranem, nejhlubší je účinek nedepolarizujícími látkami. Proto je doporučena redukce přibližně na 1/3 až 1/2 běžné dávky. Vymizení myoneurálního účinku trvá déle s isofluranem než s jinými běžnými anestetiky. Neostigmin má účinek na nedepolarizující relaxancia, ale žádný efekt na relaxační efekt isofluranu samotného.
- Opioidy, benzodiazepiny a jiná sedativa jsou spojovány s dechovým útlumem a je třeba opatrnosti, pokud se současně podávají s isofluranem.
- Antagonisté kalcia: isofluran může vést k výrazné hypotenzii u pacientů léčených kalciovými antagonisty, zejména deriváty dihydropyridinu. Pokud se podávají současně s inhalačními anestetiky, je třeba opatrnost z důvodu rizika zvýšeného negativního inotropního účinku.
- U dospělých je MAC (minimální alveolární koncentrace) snížena při současném podání N₂O (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u těhotných žen

Údaje o použití isofluranu u těhotných žen jsou limitované anebo nejsou žádné. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Isofluran se má během těhotenství podávat pouze v případě, že přínos použití převažuje potenciální rizika. Isofluran má relaxační účinky na svaly dělohy, k operacím v porodnictví má být použita nejnižší možná koncentrace isofluranu.

Použití u císařského řezu

U císařského řezu se isofluran v koncentracích do 0,75 % ukazoval jako bezpečný pro udržování celkové anestezie (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se isofluran a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Protože se mnoho léčivých látek do mateřského mléka vylučuje, je nutné postupovat opatrně při podávání isofluranu kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacient nesmí řídit nebo obsluhovat stroje nejméně po dobu 24 hodin po anestezii isofluranem. Změny ve funkcích chování a intelektu mohou přetrvávat až 6 dní po podání, což je nutno vzít v úvahu při návratu pacienta do běžných denních aktivit, včetně řízení vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky spojené s podáním isofluranu jsou obecně zesílené farmakofyziologické účinky zahrnující respirační útlum, hypotenzi a arytmie, jejichž intenzita je závislá na dávce isofluranu. Potenciálně závažné nežádoucí účinky zahrnují maligní hypertermii, anafylaktické reakce a nežádoucí účinky týkající se jater (viz body 4.4 a 4.8). Třesavka, nauzea, zvracení a ileus byly pozorovány v pooperačním období.

V souvislosti s celkovými inhalačními anestetiky, včetně isofluranu, byla pozorována srdeční zástava.

b. Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a post-marketingového sledování.

Jako "není známo" je označeno, pokud frekvenci není možné z dostupných dat určit.

Souhrn nejčastějších nežádoucích účinků léčivého přípravku		
Třídy orgánových systémů (TOS)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Karboxyhemoglobinemie ²
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktická reakce ¹
	Není známo	Hypersenzitivita ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperkalemie ²
	Není známo	Zvýšená hladina plazmatické glukózy
Psychiatrické poruchy	Není známo	Agitovanost
	Není známo	Delirium
	Není známo	Změny nálady ⁵
Poruchy nervového systému	Není známo	Křeče
	Není známo	Mentální porucha ⁴
Srdeční poruchy	Není známo	Arytmie
	Není známo	Bradykardie
	Není známo	Srdeční zástava
	Není známo	Prodloužený QT interval na EKG
	Není známo	Tachykardie
Cévní poruchy	Není známo	Torsade de pointes
	Není známo	Hypotenze ²
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Hemoragie ³
	Není známo	Bronchospasmus ²
	Není známo	Dušnost ¹

	Není známo	Sípání ¹
	Není známo	Respirační útlum ²
	Není známo	Laryngospasmus ²
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Ileus
	Není známo	Zvracení
	Není známo	Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Nekróza jater ²
	Není známo	Hepatocelulární poškození ²
	Není známo	Zvýšený sérový bilirubin
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Otok obličeje ¹
	Není známo	Kontaktní dermatitida ¹
	Není známo	Vyrážka ¹
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Zvýšený plazmatický kreatinin
	Není známo	Snížená hladina plazmatické urey
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Maligní hypertermie ²
	Není známo	Nepříjemné pocity na hrudi ¹
	Není známo	Zimnice
Vyšetření	Není známo	Zvýšený počet leukocytů ¹
	Není známo	Zvýšené jaterní enzymy ²
	Není známo	Zvýšená hladina fluoridu ¹
	Není známo	Abnormální EEG
	Není známo	Snížený plazmatický cholesterol
	Není známo	Snížená hladina alkalické fosfatázy
	Není známo	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Myoglobinurie
	Není známo	Rhabdomyolýza

¹viz bod 4.8(c)

²viz bod 4.4

³U pacientek podstupujících umělý potrat, viz bod 4.4

⁴Může lehce snížit intelektuální funkce po dobu 2-4 dnů po anestezii, viz bod 4.4

⁵Malé změny nálady a příznaky mohou přetrvávat až 6 dnů, viz bod 4.4

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Přechodné zvýšení leukocytů bylo pozorováno dokonce i bez operačního stresu.

Vzácně byla hlášena hypersenzitivita (zahrnující kontaktní dermatitidu, vyrážku, dušnost, sípání, tlak na hrudi, otok obličeje nebo anafylaktické reakce), a to zejména v souvislosti s dlouhodobou expozicí inhalačním anestetikům včetně isofluranu. Tyto reakce byly potvrzeny klinickým testováním (např. metacholinovým testem). Etiologie anafylaktických reakcí zaznamenaných během expozice inhalačním anestetikům je však nejasná, protože mnohé léčivé přípravky, které se podávají současně, tyto reakce také způsobují.

V průběhu a po isofluranové anestezii dochází vlivem jeho biodegradace k minimálnímu zvýšení sérových hladin anorganických fluoridů. Je nepravděpodobné, že by nízké sérové hladiny anorganických fluoridů, které byly pozorovány (průměrně 4,4 mmol/l v jedné studii), mohly způsobit renální toxicitu, protože jsou výrazně nižší než prahové hodnoty pro renální toxicitu.

d. Pediatrická populace

Používání inhalačních anestetik bývá ve vzácných případech spojeno s vzestupem sérových hladin draslíku, které mohou během pooperačního období u pediatrických pacientů vyústit až v srdeční arytmiie a úmrtí (viz bod 4.4).

Během úvodu do anestezie se může zvýšit sekrece slin a tracheobronchiální sekrece, což může způsobit laryngospasmus (viz bod 4.4).

e. Jiné zvláštní populace

Neuromuskulární onemocnění:

Pacienti s latentním i manifestním neuromuskulárním onemocněním, zejména s Duchennovou svalovou dystrofií, se jeví nejvíce ohroženi. Doporučuje se včasná a agresivní intervenční léčba hyperkalemie a rezistentních arytmií, včetně následného zhodnocení možnosti výskytu latentního neuromuskulárního onemocnění (viz bod 4.4).

Starší pacienti:

K udržení anestezie u starších pacientů jsou obvykle zapotřební nižší koncentrace isofluranu (viz bod 4.2).

4.9 Předávkování

V případě předávkování ukončete podávání anestetika.

Byly pozorovány hypotenze a respirační útlum. Doporučuje se důsledné monitorování krevního tlaku a dýchání. K úpravě hypotenze a respiračního útlumu vyplývajících z nadměrně hluboké úrovně anestezie mohou být nezbytná podpůrná opatření. Zkontrolujte průchodnost dýchacích cest a podle okolností pokračujte s asistovaným nebo kontrolovaným dýcháním s použitím 100% kyslíku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika (celková)

ATC kód: N01AB06

Isofluran patří do skupiny halogenovaných anestetik. Navození a ukončení anestezie u isofluranu probíhá rychle. Isofluran je mírně dráždivý čpavkového zápachu, což limituje rychlost indukce. Reflexy hltanu a hrtanu jsou značně sníženy, v důsledku čehož je tracheální intubace snadná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isofluran je metabolizován minimálně ve srovnání s jinými halogenovanými anestetiky. Průměrně 95 % isofluranu se nalezne ve vydechaném vzduchu: 0,2% absorbovaného isofluranu se metabolizuje. Hlavním metabolitem je trifluoroctová kyselina. Průměrná plazmatická hladina anorganického fluoridu, podaného pacientům při isofluranové anestezii je mezi 3-4 $\mu\text{mol/l}$.

U pacientů po isofluranové anestezii je průměrná sérová koncentrace anorganických fluoridů obvykle nižší než 5 $\mu\text{mol/l}$ a objevuje se asi 4 hodiny po anestezii. K normálním hodnotám se vrací během 24 hodin. To by nemělo ovlivnit renální funkce u normálního subjektu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až středně silné anestezii prokázaly, že použití anestetik v průběhu rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vedlo ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s dlouhodobými kognitivními poruchami. Klinický význam těchto preklinických zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Neobsahuje kromě léčivé látky žádné další složky.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově hnědá láhev s PP šroubovacím uzávěrem s PE kroužkem, folie, krabička.

Velikost balení: 1x100 ml, 6x100 ml

1x250 ml, 6x250 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o.

Karla Engliše 3201/6

150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

05/110/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 6.11.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2023