



ISOFORINE® ISOFLURANO 100% (1 mL/mL) Solución Inhalatoria

INDUSTRIA BRASILERA
VENTA BAJO RECETA

VÍA INHALATORIA

USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

COMPOSICIÓN:

Cada mL de solución para inhalación contiene:
Isoflurano 1 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésicos generales volátiles y gaseosos. Clasificación ATC N01AB06: Anestésicos. Hidrocarburos halogenados.

INDICACIONES

ISOFORINE® (Isoflurano) está indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El Isoflurano es un anestésico de tipo inhalatorio, que pertenece al grupo de anestésicos halogenados. 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 faringeos y laringeos disminuyen rápidamente facilitando así la intubación traqueal. El nivel de anestesia puede cambiar en un momento con Isoflurano. El ritmo cardíaco 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 cardíaco permanece estable. Con una respiración controlada y PaCO_2 normal, a pesar de aumentar la profundidad de la anestesia, el gasto cardíaco tiende a mantenerse fundamentalmente a través de una elevación del ritmo cardíaco que compensa la reducción del volumen sistólico. La hipercapnia que acompaña a la respiración espontánea posteriormente puede aumentar el ritmo cardíaco y el gasto cardíaco 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.

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 $\mu\text{mol/litro}$ 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

ISOFORINE® (Isoflurano) 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 los laringospasmos, que pueden surgir si se realiza la inducción con ISOFORINE® (Isoflurano) 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 ISOFORINE® (Isoflurano) si se administra con oxígeno puro.

Los valores de concentración alveolar mínima (C.A.M.) para ISOFORINE® (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
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 ISOFORINE® (Isoflurano) 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% O_2 y 50% NO_2 , el volumen de la concentración alveolar mínima del Isoflurano es de aproximadamente el 0,65%.

General

ISOFORINE® (Isoflurano) deberá ser utilizado sólo por los anestesiólogos.

Debido a que la profundidad de la anestesia puede cambiar fácil y rápidamente con ISOFORINE® (Isoflurano), 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.

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 laringospasmo.

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.
- Elevada presión intracranal: Isoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracranal 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Como con otros anestésicos halogenados, ISOFORINE® (Isoflurano) 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 intracranal 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).

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 arteriales 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 ISOFORINE® (Isoflurano) 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 principales en los niños.

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

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, la anestesia con Isoflurano puede provocar un estadio hipermétrico del músculo esquelético ocasionalmente denominado hipertermia maligna. El síndrome tiene características específicas como rigidez muscular, temblores, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y presión sanguínea elevada (es decir, se necesita tener en cuenta que varios de estos signos no específicos pueden aparecer con anestésicos halogenados, etc.). Puede disminuir el pH y la presión arterial y puede aparecer hipotensión y un débito de bases. Se han notificado casos de muerte con Isoflurano por hipertermia maligna. El tratamiento incluye la suspensión del producto causante (Isoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación de una terapia de soporte. Esta terapia incluye esfuerzos ergonómicos para reducir 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 es posible el flujo sanguíneo. 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 traqueobronquial, los cuales pueden causar laringospasmo, particularmente en niños.

Hipopotasemia perioperatoria

El uso de anestésicos inhalatorios 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 período postoperatorio. Los pacientes con enfermedades musculares obvias o latentes, especialmente la distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de su análogo, la 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 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.

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 ordemalina; norepinefrina o noradrenalina): Riesgo potencial de arritmia ventricular como resultado de un aumento en el ritmo cardíaco.

Combinaciones cuyos usos requieren precauciones:
• Betabloqueantes: Riesgo de bloqueo del receptor no de compensación cardiovascular, como resultado de lo cual se intensifican los efectos inotrópicos negativos. Se puede suspender la acción de los betabloqueantes durante la operación mediante el uso de agentes beta-simpaticomiméticos. En general, ninguna medicación con betabloqueantes necesita ser discontinuada y se debe evi-

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 período postoperatorio en pacientes pediátricos.

• Isoniazida: 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 de la 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 neoestigmina 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 N_2O en adultos. Pueden utilizarse reducciones de la dosis a la mitad o a un tercio.

Todos los relajantes musculares usados habitualmente son compatibles con **ISOFORINE® (Isoflurano)**.

La C.A.M. 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 opíacos, 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.

Fertilidad, Embarazo y 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. 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.

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.

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.

Uso en poblaciones especiales

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 **ISOFORINE® (Isoflurano)** para mantener la anestesia quirúrgica en estos pacientes.

Efectos en la capacidad de conducir u operar 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.

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, mioglobinuria, reacciones anafilácticas y reacciones adversas hepáticas. Se han notificado escalofríos, náuseas, vómitos, íleo, agitación y delirio en el período postoperatorio.

Se ha observado paro cardíaco 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	Carboxihemoglobinemía
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Desconocida	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	Desconocida	Agitación
	Desconocida	Delirio
	Desconocida	Cambios de humor ¹

¹ Ligeros cambios en el estado de ánimo y los síntomas pueden persistir hasta 6 días. Ver Sección.

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

³ En pacientes con aborto inducido.

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 laringoespasmo 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).

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

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. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.