活寧液

FORANE (Isoflurane)

本藥限由醫師使用　　衛署藥輸字第 013161 號

【組成及說明】

異氟醚 Isoflurane (Forane) 係以吸入方式投與的一種非燃性液體，具有輕微刺鼻乙醚氣味的全身性吸入麻醉劑。不含添加劑或安定劑。化學式為 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether，分子量為 184.5。

Forane 之一些物理常數如下：

沸點(760 mmHg 氣壓下)	48.5℃
折射率　n_D^{20}	1.2990-1.3005
比重(25℃時)	1.496

蒸氣壓：

	(mmHg)		(mmHg)
18℃	218	25℃	295
20℃	238	26℃	311
22℃	261	30℃	367
24℃	285	35℃	450

蒸氣壓計算方程式：

$Log_{10}P_{vap} = A + B/T$　　當 A=8.056

B= -1664.58

T= ℃+273.16 (Kelvin)

分配係數 (37℃時)

水/氣體	0.61
血/氣體	1.43
油/氣體	90.80

橡膠及塑膠之分配係數 (25℃時)

傳導性橡膠/氣體	62.0
丁酯橡膠/氣體	75.0
聚氯乙烯/氣體	110.0
聚乙烯/氣體	約 2.0
聚氨酯/氣體	約 1.4
聚烯烴/氣體	約 1.1
乙酸丁酯/氣體	約 2.5
氣體層析法所得之純度	大於 99.9%

在氧氣或笑氣中之易燃性：

於 9 焦耳/秒及溫度 23℃時 — 非燃性

於 900 焦耳/秒及溫度 23℃時 — 於麻醉用濃度下為非燃性

以下為各種年齡的人之最小肺泡濃度(MAC)

年齡	100%氧	70%笑氣
0-1 個月 (新生兒)	1.60%	
1-6 個月	1.87%	
6-12 個月	1.80%	
26±4 歲	1.28%	0.56%
44±7 歲	1.15%	0.50%
64±5 歲	1.05%	0.37%

儲存於褐色瓶內，置於安定的儲存室中五年之樣品，與在直接照光加速分解之試驗下存放 7 天之樣品，以氣體層析法檢測均未發現成分變化。Forane (Isoflurane) 暴露於一普通的強鹼物質 sodium methoxide-methanol 溶液中 6 個月以上時亦無明顯變化，本質上並無鹼基產生，顯示對強鹼具有高度穩定性。Forane (Isoflurane) 於一般操作溫度下，並不會在鹼石灰 (soda lime) 中被分解，也不會腐蝕鋁、錫、黃銅、銅或鐵等金屬。

【適應症】

吸入性全身麻醉劑。

【劑量與用法】

本藥限由醫師使用。

應使用專門設計適用 isoflurane 之麻醉揮發器，如此方可準確控制所傳送的麻醉劑濃度。

全身麻醉

Isoflurane 的 MAC 值隨著年齡升高而下降，在氧氣中之平均值在 25 歲左右為 1.28%，45 歲左右降為 1.15%，65 歲左右降為 1.05%。初生嬰兒的氧氣中 isoflurane 的 MAC 值為 1.6%，1 個月到 6 個月大的嬰兒為 1.87%，6 個月到 12 個月大者為 1.80%。

先期給藥

用於先期給藥之藥物應對個別之病患作選定，並應注意 Forane 之呼吸抑制作用。抗膽素激導藥物之使用亦應作一選擇。

誘導麻醉

通常會先投與短效巴比妥酸鹽類或其他靜脈內誘導劑後，再以吸入式方式投與 Forane。Forane 混合純氧或混合氧/笑氣皆可。

建議使用 Forane 誘導麻醉之開始濃度為 0.5%。1.5-3.0%濃度通常在 7-10 分鐘內即可產生外科手術所需之麻醉深度。

麻醉維持

手術所需之麻醉深度可藉由使用含 1.0-2.5% Forane 之氧/笑氣混合氣體來維持，當單獨與純氧使用時，可能需增加 0.5-1.0%之 Forane。在進行剖腹生產時，用以維持麻醉的 Forane 濃度為 0.5-0.75%氧/笑氣混合劑。若需特別放鬆時，可能需要補以肌肉鬆弛劑。

當沒有其他干擾因素時，動脈壓似與肺泡中之 Forane 濃度呈相反關係。血壓之過度下降可能是由於麻醉深度增高所致，在此等情況下，應減少 Forane 之吸入濃度以矯正之。

老年人

如同其他藥品，對於老年人之手術麻醉，通常所需的 Forane 濃度較低即可。請參考上述有關 MAC 值資訊。

鎮靜

可以用含 0.1 到 1.0%的 isoflurane 之空氣/氧混合氣體來維持鎮靜作用。此劑量應依個別病人需求加以調整。

【禁忌症】

本品不適用於已知對 isoflurane 或其他鹵化吸入性麻醉劑過敏的病人。對於已知或懷疑有先天性易患惡性高熱的病人亦不適合使用。

【警告及注意事項】

於較深層的麻醉時，Forane (Isoflurane) 會顯著提升腦內血流量。腦脊髓液壓可能會有短暫升高的現象，可藉由高度換氣完全恢復。

鑒於麻醉深度易發生迅速之變動，應只使用可測知濃度及流速的揮發器。血壓降低及呼吸抑制程度會因 Forane (Isoflurane) 麻醉深度之增加而增加。

曾收到 QT 延長並伴隨著 torsade de pointes (在某些特殊的案例，為致命) 的報告。當於具 QT 延長潛在風險的患者使用 Forane (Isoflurane) 時，應小心使用。

當於具有 mitochondrial disorders 的患者進行全身麻醉，包括使用 Forane (Isoflurane) 時，須小心使用。

如同其他吸入性藥品，Forane (Isoflurane) 對子宮有鬆弛的效果，可能增加子宮出血的風險。當使用 Forane (Isoflurane) 於產科麻醉時，應注意臨床上的評估。當於產科手術使用時，應盡可能考慮使用最低 Forane (Isoflurane) 劑量。

曾有個案報導指出，使用氟化吸入性麻醉劑 (即 desflurane, enflurane 及 isoflurane) 會增加一氧化碳血紅素的量。當正常含水的二氧化碳吸附劑存在下，並無產生臨床上有意義的一氧化碳濃度。應遵守廠商提供的使用說明小心使用二氧化碳吸附劑。

當投與這類全身麻醉藥，並同時使用已脫水的二氧化碳吸附劑，特別是含有氫氧化鉀 (如 Baralyme) 類時，曾報導有極少個案之麻醉機器發生高熱、冒煙及/或自燃的現象。當醫生懷疑二氧化碳吸附劑可能有脫水的情形，應在投與 Forane (Isoflurane) 前更換完畢。大部分二氧化碳吸附劑上的顏色指示劑當變乾燥時並不一定會變色。因此，不應以無明顯顏色變化來確認是否仍有適當的含水量。不管顏色指示劑的狀態如何，二氧化碳吸附劑都應定期更換。

一般

如同任何一個強效的全身麻醉劑一樣，Forane (Isoflurane) 應在具有適當配備的麻醉環境下，由熟悉藥物藥理並已受訓、有經驗的合格人員來施行病人麻醉。

既然麻醉深度易隨著 Forane (Isoflurane) 濃度迅速變動，故應只使用能輸送可預測之輸出量且準確可靠的揮發器，或使用具有可監控吸入與呼出濃度之技術的揮發器。可藉由血壓降低或呼吸抑制程度作為麻醉深度的指標。

報告顯示 Forane (Isoflurane) 會致使肝功能受損，從輕微短暫的提高肝酵素到非常罕見的致命性肝壞死發生案例。有報告指出對於曾使用鹵化碳氫化合物麻醉劑者，特別是兩次使用之間隔短於三個月者，可能會增加肝損傷的可能性。

對於有冠狀動脈疾病的病人，不論使用麻醉劑種類為何，維持正常的血液動力學情況對於心肌缺血的預防十分重要。

如同其他鹵化吸入性麻醉劑一樣，Forane (Isoflurane) 必須小心使用於顱內壓增高之病患，對於此類病患可能必須採用高度換氣。

非去極之肌肉鬆弛劑等之作用可因 Forane (Isoflurane) 而增強。

因為有造成支氣管痙攣的可能，對於可能產生支氣管狹窄的病人，需小心使用 Forane (Isoflurane)。

Forane (Isoflurane) 有造成呼吸抑制的可能，並可能會因麻醉先期用藥或其他能造成呼吸抑制的藥物而增強。需進行呼吸的監控，並視需要進行呼吸輔助。

如同其他的全身麻醉劑一樣，isoflurane 可能造成麻醉後二至四天內輕微的智力下降現象。如同其他的麻醉劑一樣，在麻醉後可能輕微影響情緒，症狀可能會持續達六天。(詳見**對開車或操作機械造成的影響**)

小於兩歲兒童

Isoflurane 可使用於新生兒及兩歲以下的幼兒，與其他麻醉常用的藥物相較，其功效及安全性在可接受之範圍內。

惡性高熱

對於敏感個體，使用 isoflurane 麻醉可能會引發骨骼肌肉過度代謝因而造成高氧需求及被稱為惡性高熱的臨床症狀。其非特定特徵的症狀包括肌肉僵硬、心跳加快、呼吸急促、發紺、心率不整以及血壓不穩等。(也要注意這些非特定徵兆可能會出現在輕度麻醉、急性組織缺氧等狀況時。) PaO_2 及 pH 可能會降低，高血鉀及鹼基不足也可能會發生。上市後經驗中曾有惡性高熱案例通報，其中有些為致死案例。治療包括終止激發藥物的使用 (如 isoflurane)、靜脈投與 dantrolene sodium，及採用支持性療法。如盡力使體溫恢復到正常、視需要給予呼吸及循環系統支持、及處理電解質-體液-酸-鹼的不平衡。(如需進一步有關治療病人的資訊，請參詢靜脈投與 dantrolene sodium 之處方資訊)。隨後可能會出現腎衰竭現象，應儘可能維持排尿量。

手術期間的高血鉀

使用吸入性麻醉劑與極少數小兒病人於術後因血清中鉀過高而致之心律不整以及死亡有關。有潛伏及已知神經肌肉疾病的病人，尤其是 Duchenne 氏肌肉萎縮症患者，特別容易發生。此類病患多數 (但並非全部) 併用 succinylcholine (骨骼肌鬆弛劑)。這些病人也都會發生血清肌酸酐活化酶濃度明顯提高，而且部分病人尿液改變產生肌球蛋白尿。儘管這些現象與惡性高熱相似，但這些病人並不會產生肌肉僵硬或過度代謝的徵兆或症候。建議應及早且積極治療高血鉀以及不易控制的心律不整，後續也應評估是否有潛在的神經肌肉疾病。

【藥物交互作用】

藥物交互作用

合併使用 succinylcholine 和吸入性麻醉劑，與極少數小兒病人於術後因血清中鉀過高而導致之心律不整以及死亡有關。

所有常用的肌肉鬆弛劑皆會因 Forane (Isoflurane) 的使用而作用增強，尤其是對於非去極化的鬆弛劑作用更強。Neostigmine 會逆轉非去極化肌肉鬆弛劑的作用，但對於 Forane (Isoflurane) 本身具有的鬆弛劑作用則無影響。所有常用的肌肉鬆弛劑皆可與 Forane (Isoflurane) 併用。

Beta-擬交感神經藥物，例如 isoprenaline，或者 alpha-及 beta-擬交感神經藥物，例如 adrenaline 或 noradrenaline，由於可能潛在有心室心律不整的風險，於 Forane (Isoflurane) 麻醉時，應小心使用。

非選擇性的 MAO 抑制劑：有會造成手術需要緊急處置的風險。一般建議應於手術進行前兩周停止治療。

CYP2E1 誘導劑

會增加 cytochrome P450 同功酶 CYP2E1 活性之藥品與化合物，如 isoniazid 及 alcohol，可能會增加 isoflurane 的代謝，並導致氟的血中濃度明顯增加。

Forane (Isoflurane) 與 isoniazide 併用會增加造成肝臟毒性的風險。

Forane (Isoflurane) 可能導致使用鈣離子拮抗劑的患者之血壓顯著降低，尤其是使用 dihydropyridine 衍生物。

鈣離子拮抗劑併用吸入型麻醉劑時，由於可能加成導致心臟收縮力的減弱，應小心使用。

鴉片類、benzodiazepine 類及其他鎮靜劑與呼吸抑制有關。當與 Forane (Isoflurane) 併用時，需小心使用。

【懷孕及哺乳】

妊娠期之使用

曾於重覆暴露於 isoflurane 麻醉劑濃度後之動物，執行生殖力之研究。當給予人類劑量 6 倍的 isoflurane 時，小白鼠顯示有可能產生與麻醉劑有關的胎毒性。大鼠研究試驗則顯示對生殖力、懷孕或分娩，亦或後代的發育皆無影響。無證據顯示有畸胎作用。於兔子的同等試驗顯示相似的陰性反應結果。因目前並無足夠且控制良好的研究於懷孕婦女進行，故人類相關研究結果未知。只有在利益超過潛在的風險時才可於懷孕期間使用 Forane (Isoflurane)。如同其他吸入性藥品，Forane (Isoflurane) 對子宮有鬆弛的效果，可能增加子宮出血的風險。當使用 Forane (Isoflurane) 於產科麻醉時，應注意臨床上的評估。當於產科手術使用時，應盡可能考慮使用最低 Forane (Isoflurane) 可行劑量。

剖腹產之使用

Isoflurane 濃度最高至 0.75%時，已顯示對於剖腹產病人麻醉的維持是安全而有效的。

哺乳婦女

目前未知是否本藥劑會分泌於人類乳汁之中。因為許多藥品皆會分泌於人類乳汁之中，若哺乳婦女使用 isoflurane 時應特別小心。

【對開車或操作機械造成的影響】

須告知病人，在使用 Forane (Isoflurane) 麻醉後的 2-4 天內，進行需要精神專注的活動之能力 (例如開車或是操作具危險性的機械) 可能會減弱。如同其他麻醉製劑，在麻醉後的六天內，都可能持續有心情及症狀上的微小改變。(詳見**警告及注意事項**)

【不良反應】

投與 isoflurane 後會遇到的不良反應通常是與其劑量相關之藥理作用，包括呼吸抑制、血壓降低、及心律不整。

潛在的嚴重非預期反應包括惡性高熱症、高血鉀、血清肌酸激酶升高、以及肌紅蛋白尿症 (myoglobinuria)。(詳見**警告及注意事項**)

使用全身性吸入性麻醉劑，包括 Forane (Isoflurane) 曾觀察到心跳停止、心跳過緩、及心跳過速的現象。

曾收到 QT 延長並伴隨著 torsade de pointes (在某些特殊的案例，為致命) 的報告。

由於呼吸通道刺激所引起的支氣管痙攣或喉痙攣曾在吸入揮發性麻醉劑時被報告過。

腦電波儀 (EEG) 的改變及抽筋曾被觀察到與 Forane (Isoflurane)有關。

Isoflurane 會使所有的肌肉鬆弛劑、大部分已知的非去極化肌肉鬆弛劑的肌肉鬆弛作用增加，於成人併用 N_2O 時，會降低 MAC (minimum alveolar concentration)。

一氧化碳血紅素增加的個案曾被報導與使用氟化吸入性藥品 (例如 desflurane, enflurane 及 isoflurane)有關。

如同其他吸入性藥品，Forane (Isoflurane) 對子宮有鬆弛的效果，可能增加子宮出血的風險。

術後期間曾觀察到有顫抖、噁心、嘔吐、腸阻塞、躁動及譫妄的現象。

曾觀察到血膽紅素、血糖值及血清肌酸酐濃度短暫提高，並伴隨有 BUN、血清膽固醇及鹼性磷酸酶濃度下降。

如同所有其他的全身麻醉劑，有暫時性的白血球數目提高的現象，即使無手術壓力時也是。

報告顯示 isoflurane 會造成肝損傷，程度從輕微暫時性的肝酵素提高到極少發生的致死性肝壞死案例。

曾接獲罕見的過敏反應報告 (包括接觸性皮膚炎、紅疹、呼吸困難、喘鳴、胸部不適、臉腫大、或過敏反應)，此與長期職業性暴露於包括 isoflurane 等之吸入性麻醉劑特別相關。這些過敏反應已藉由臨床測試證實 (例如: methacholine challenge 試驗)。然而暴露於吸入性麻醉劑時所經歷的過敏反應之病因不明，因為同時也暴露於多種併用藥物中，且其中的多項藥物已知會引起這些過敏反應。

由於此麻醉劑的生物分解，serum inorganic fluoride 的含量於使用 Forane (Isoflurane) 麻醉的當下及之後會微量上升。所觀察到的低量 serum inorganic fluoride 不太可能造成腎毒性，因為遠低於造成腎毒性的閥值。

【過量】

當過量或可能過量時，停止藥物投與，建立通暢的呼吸通道，並開始以純氧輔助或控制換氣。

曾被觀察到低血壓及呼吸抑制。建議密切監控血壓及呼吸。對於過度深層麻醉所導致的低血壓及呼吸抑制，支持性的措施是必要的。

【臨床藥理學】

誘導麻醉及恢復均甚速，雖然稍有辛辣味，對於誘導速率可能有所限制，但並未顯示會刺激過多之唾液及氣管/支氣管分泌物之產生。咽頭及喉頭反射作用均迅速減低。使用 Forane (Isoflurane) 時可迅速改變麻醉深度，且心跳節律仍保持穩定。當麻醉深度加深時，自主呼吸會被抑制，因此必要時應密切監控並給予支持。

於誘導麻醉期間血壓會下降，然在手術刺激後即恢復正常。

於維持麻醉之期間，血壓有隨麻醉深度而下降的趨勢，但心律仍保持穩定。在控制呼吸並維持正常的 $PaCO_2$ 情況下，不論是否提高麻醉深度，心輸出量容易保持穩定，主要是藉由提高心律來補償降低的心搏輸出量。在自主呼吸情況下，導致的血碳酸過多症可能提高心律及心輸出量而使其較清醒時為高。

腦血流在輕度 Forane (Isoflurane) 麻醉期中保持不變，但在麻醉程度加深即呈上升趨勢。可藉由麻醉前及麻醉期間對病患作高度換氣以預防腦脊髓液壓之增加或使其恢復正常。

Forane (Isoflurane) 幾不產生痙攣作用及 EEG 變化。一般來說，使用 Forane (Isoflurane) 產生的 EEG 圖譜與其他揮發性麻醉劑相似。

Forane (Isoflurane) 可能會使心肌對腎上腺素敏感。有限之資料顯示皮下注射 1: 200,000 之腎上腺素溶液最高達 50 公撮時，不致使接受 Forane (Isoflurane) 麻醉之病者誘發心室節律不整症。

對於若干腹腔手術在正常程度之麻醉下，其肌肉鬆弛作用可能足夠，但若需更大的肌肉鬆弛時，則可使用小量之靜脈內肌肉鬆弛劑。

Forane (Isoflurane) 可用於全身麻醉之誘導與維持。但在孕婦之安全性尚未確立。

Forane (Isoflurane) 在人體內只有很小部份會產生代謝，通常術後期間只有 0.17% 的 Forane (Isoflurane) 會以代謝物的型式在尿中被發現。在麻醉後 4 小時，最高血中無機氟含量平均值少於 5 微莫耳/公升，且在 24 小時內會恢復正常。給予 Forane (Isoflurane) 並不會對腎臟造成任何傷害。

已知的 Forane (Isoflurane) 代謝物並無毒性或濃度極低而無害。

【包裝】

100 毫升及 250 毫升瓶裝。

【儲存】

應貯存於室溫 15-30℃。Forane 不含添加物，經證實於室溫下可維持穩定超過五年。

製造廠：Aesica Queenborough Limited.
廠　址：North Road Queenborough Kent ME11 5EL, UK
藥　商：瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司
地　址：台北市民生東路三段 51 號 5 樓
電　話：(02)2503-9818

譯自 CCDS00400214 Feb 2014