МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП012773/01- 061112
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Форан®

Регистрационный номер

Торговое название препарата: Форан®

Международное непатентованное название: изофлуран

Лекарственная форма: жидкость для ингаляций

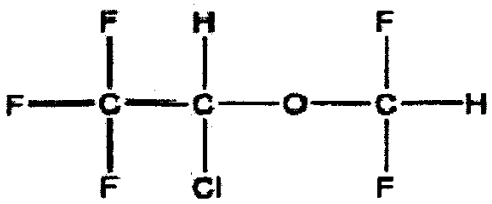
Состав: изофлуран 100%

Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом.

Химическое название – 1-хлор-2,2,2-трифторэтил дифторметиловый эфир

Характеристики:

Структурная формула



Молекулярная масса 184,5

Изофлуран имеет следующие физические и химические свойства:

Точка кипения при 760 мм рт ст	48,5° С	
Индекс преломления n_D^{20}	1,2990 – 1,3005	
Удельная плотность 25°/25°С	1,496	
Давление испарения в мм рт. ст.	18°С	218
	20°С	238

22°C	261
24°C	285
25°C	295
26°C	311
30°C	367
35°C	450

Уравнение для расчета давления испарения:

$\text{Log}_{10} P_{vap} = A + B/T$

где A = 8,056

B = - 1664,58

T = °C + 273,16 (Кельвин)

Коэффициенты распределения при 37°C

Вода/газ 0,61

Кровь/газ 1,43

Масло/газ 90,80

Коэффициенты распределения при 25°C

Резина и пластик:

Проводящая резина/газ 62,0

Бутиловая резина/газ 75,0

Поливинилхлорид/газ 110,0

Полиэтилен/газ примерно 2,0

Полиуретан/газ примерно 1,4

Полиолефин/газ примерно 1,1

Бутилацетат/газ примерно 2,5

Степень очистки – газовая хроматография >99,9%

Точка воспламенения в кислороде или оксиде азота при 9 Дж/с и 23°C – нет

Точка воспламенения в кислороде или оксиде азота при 900 Дж/с и 23°C – выше концентрации при наркозе.

Фармакотерапевтическая группа – средство для ингаляционной общей анестезии.

Код АТХ

N01AB06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Изофлуран обеспечивает быстрое введение в наркоз и особенно быстрый выход из него. Хотя незначительное раздражающее действие может ограничить скорость введения в наркоз, тем не менее, препарат не вызывает усиление слюноотделения или трахеобронхиальной секреции. Фарингеальные и ларингеальные рефлексы быстро подавляются. Глубина наркоза при применении изофлурана может быстро меняться. Сердечный ритм остается стабильным. По мере углубления наркоза изофлураном происходит дозозависимое подавление спонтанного дыхания, поэтому его следует тщательно контролировать и при необходимости поддерживать.

Во время введения в наркоз снижается артериальное давление (АД), которое быстро нормализуется после начала операции.

При поддерживающем наркозе АД снижается пропорционально глубине анестезии, однако сердечный ритм остается стабильным. Несмотря на углубление наркоза, при контролируемом дыхании и нормальном $PaCO_2$ сердечный выброс обычно остается неизменным за счет увеличения частоты сердечных сокращений, которое компенсирует снижение ударного объема. При спонтанном дыхании развивающаяся гиперкапния может привести к увеличению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, которые превышают таковые при пробуждении. Церебральный кровоток не меняется при легком изофлурановом наркозе, но имеет тенденцию к увеличению при его углублении. Для профилактики повышения давления цереброспинальной жидкости или его снижения рекомендуется гипервентиляция до или во время наркоза.

Изменения электроэнцефалограммы и судороги при применении изофлурана

наблюдаются исключительно редко. В целом изофлуран вызывает изменения на ЭЭГ, сопоставимые с таковыми при применении других ингаляционных анестетиков.

Изофлуран повышает чувствительность миокарда к эпинефрину еще в меньшей степени, чем энфлуран. Имеются ограниченные данные о том, что подкожная инфильтрация до 50 мл раствора эпинефрина 1:200000 не вызывает желудочковые аритмии у больных, находящихся под изофлурановым наркозом.

При нормальном уровне наркоза миорелаксация может оказаться достаточной для некоторых интраабдоминальных операций. Если требуется более выраженная миорелаксация, возможно внутривенное введение небольших доз миорелаксантов.

Изофлуран может использоваться для введения в наркоз и поддержания наркоза. Возможность его применения при беременности в адекватных исследованиях не установлена.

Фармакокинетика

Изофлуран относительно слабо метаболизируется в организме человека. В послеоперационном периоде в виде метаболитов в моче обнаруживают только 0,17% дозы изофлурана. Максимальная плазменная концентрация фторидов обычно составляет менее 5 мкмоль/л и наблюдается через 4 часа после наркоза. Концентрация фторидов возвращается к норме в течение 24 часов. Признаков повреждения почек после применения изофлурана зарегистрировано не было.

Известные метаболиты изофлурана не обладали токсичностью или определялись в слишком низких для токсического действия концентрациях.

Показания к применению

Вводная и поддерживающая общая анестезия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к изофлурану и другим галогенсодержащим средствам для анестезии;
- диагностированная или подозреваемая генетическая предрасположенность к злокачественной гипертермии;

- одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО);
- одновременное применение с симпатомиметиками.

С осторожностью

- Повышенное внутричерепное давление;
- нейромышечные заболевания;
- склонность к бронхоконстрикции;
- новорожденные и дети до 2-х лет;
- заболевания печени, в том числе в анамнезе;
- одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов;
- одновременное применение с опиоидами, бензодиазепинами и прочими седативными средствами, способными угнетать дыхательную деятельность;
- одновременное применение с α-и β–адреномиметиками.

Применение в период беременности и период кормления грудью

Безопасность для беременных не была установлена. Изофлуран может применяться во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Кровопотеря при абортах с применением изофлурана сравнима с кровопотерей при применении других ингаляционных анестетиков.

В связи с отсутствием данных о выведении изофлурана с грудным молоком, женщинам, кормящим грудью, следует воздержаться от грудного вскармливания в период применения препарата.

Способ применения и дозы

Для точного контроля за подаваемой концентрацией изофлурана должны быть использованы специально калиброванные испарители.

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это концентрация, при которой 50% пациентов не имеют двигательной ответной реакции на однократное

раздражение (надрез кожи). МАК изофлурана в различных возрастных группах приведены в таблице ниже.

Общая анестезия

Уровни МАК изофлурана в кислороде зависят от возраста, уменьшаясь в среднем от 1,28% у двадцатилетних до 1,15% у сорокалетних и до 1,05% у шестидесятилетних пациентов. У новорожденных МАК изофлурана в кислороде составляет 1,6%, у детей от 1 до 6 месяцев –1,87%, и у детей от 6 до 12 месяцев – 1,80%.

Премедикация

Лекарственные препараты, применяемые для премедикации необходимо подбирать индивидуально, имея в виду способность изофлурана вызывать угнетение дыхательного центра. По выбору можно применять антихолинэргические препараты.

Индукция

Коротко действующие барбитураты или другие внутривенные препараты, используемые для вводного наркоза, обычно применяются с последующей ингаляцией изофлурана. Как альтернатива, может применяться изофлуран с кислородом или с кислородно-закисной смесью.

При ингаляционной индукции изофлураном рекомендуется в начале использовать 0,5% концентрацию. Концентрации от 1,5% до 3,0% обычно вызывают хирургический уровень анестезии через 7 - 10 минут.

Поддержание анестезии

Хирургический уровень анестезии может поддерживаться 1,0% - 2,5% изофлурана в кислородно-закисной смеси. При применении изофлурана в чистом кислороде, концентрация должна быть увеличина на 0,5% - 1,0%. Если требуется, дополнительно применяют миорелаксанты.

Для обеспечения анестезии при кесаревом сечении достаточно использовать 0,5 - 0,75% изофлурана в кислородно-закисной смеси.

Во время поддержания анестезии, при отсутствии других влияющих факторов, АД обратно пропорционально альвеолярной концентрации изофлуана. С углублением

анестезии следует уменьшать концентрации изофлурана во вдыхаемой смеси, чтобы предотвратить чрезмерное снижение АД.

Пожилые: как и в случае других препаратов для наркоза, для поддержания хирургического уровня анестезии у пожилых людей требуются более низкие концентрации.

Значения МАК (минимальная альвеолярная концентрация) у людей в зависимости от возраста

Возраст	**100% кислород**	**70% N_2O**
0 - 1 месяц	1,60%	
1 - 6 месяцев	1,87%	
6 - 12 месяцев	1,80%	
26 ± 4 лет	1,28%	0,56%
44 ± 7 лет	1,15%	0,56%
64 ± 5 лет	1,05%	0,37%

Побочное действие

Побочные эффекты, зарегистрированные при применении изофлурана, обычно зависят от дозы и отражают фармакологическую активность препарата. Они включают в себя подавление функции дыхания, снижение артериального давления и аритмии.

Потенциальные серьезные побочные эффекты включают злокачественную гипертермию, анафилактические реакции и нарушения со стороны печени.

В послеоперационном периоде наблюдались озноб, тошнота, рвота и непроходимость кишечника.

Наиболее частые побочные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях и постмаркетинговых наблюдениях, представлены по системам органов:

Со стороны обмена веществ: гиперкалиемия, повышение концентрации глюкозы в крови.

Со стороны нервной системы: судороги, снижение интеллектуальной деятельности, ажитация, делирий, изменения поведения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, снижение артериального давления, геморрагия, остановка сердца.

Со стороны системы дыхания: бронхоспазм, одышка, свистящее дыхание, угнетение дыхания, ларингоспазм.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: отек лица, контактный дерматит, сыпь.

Со стороны системы пищеварения: непроходимость кишечника, тошнота, рвота.

Со стороны мочеполовой системы: снижение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови.

Со стороны крови и лимфатической системы: карбоксигемоглобинемия.

Со стороны гепатобилиарной системы: некроз печени, повреждение гепатоцитов, повышение концентрации билирубина в крови, печеночная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, гиперчувствительность.

Отклонения лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышение активности «печеночных» ферментов, увеличение концентрации фторидов в крови, снижение концентрации холестерина в крови, снижение активности щелочной фосфатазы в крови, изменения на энцефалограмме.

Другое: злокачественная гипертермия, дискомфорт в области грудной клетки, озноб.

В послеоперационном периоде и во время наркоза вследствие биотрансформации изофлурана могут незначительно повышаться сывороточные концентрации фторидов (в среднем до 4,4 мкмоль/л). Однако маловероятно, чтобы настолько низкие концентрации фторидов могли повлечь токсическое поражение почек, т.к. они значительно ниже пороговой токсической концентрации. Изофлуран усиливает действие всех миорелаксантов, особенно недеполяризующих. МАК у взрослых снижается при одновременной ингаляции динитрогена оксида.

Как и при применении других средств для ингаляционной общей анестезии, отмечали преходящее повышение числа лейкоцитов крови, даже при отсутствии хирургического стресса.

В очень редких случаях изофлуран вызывал поражение печени (от небольшого и преходящего повышения активности «печеночных» ферментов до некроза печени).

Имеются сообщения о редких случаях гиперчувствительности (включая контактный дерматит, сыпь, одышку, свистящее дыхание, дискомфорт в области грудной клетки, отек лица или анафилактические реакции), особенно связанных с длительным применением ингаляционных анестетиков, включая изофлуран. Данные реакции были подтверждены клинически (например, метахолиновым тестом). Однако причины анафилактических реакций при ингаляционной анестезии остаются неизученными вследствие одновременного применения множества сопутствующих препаратов, многие из которых могли вызвать подобные реакции.

Передозировка

При передозировке изофлурана наблюдаются снижение артериального давления и угнетение дыхания. В случае передозировки необходимо прекратить введение изофлурана, поддерживать проходимость дыхательных путей, начать вспомогательную или контролируемую вентиляцию легких с введением кислорода и поддерживать адекватную функцию сердечно-сосудистой системы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

β-адреномиметики, такие как изопреналин и α-, и β-адреномиметики, такие как эпинефрин и норэпинефрин, должны применяться с осторожностью при наркозе изофлураном вследствие потенциального риска развития желудочковой аритмии.

Прием неселективных ингибиторов МАО должен быть прекращен за 15 дней до применения изофлурана.

Симпатомиметики (амфетамины и их производные; психостимуляторы, анорексигенные средства, эфедрин и его производные): имеется риск повышения

артериального давления во время наркоза изофлураном. Рекомендуется прекратить прием данных препаратов за несколько дней до применения изофлурана.

Эпинефрин, при подкожном введении или введении в десну: риск серьезной желудочковой аритмии вследствие увеличения частоты сердечных сокращений.

Компенсаторные сердечно-сосудистые реакции могут быть снижены бета-адреноблокаторами.

Одновременное применение изофлурана с изониазидом может увеличить риск потенциирования гепатотоксических эффектов.

Одновременное применение изофлурана с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, особенно производными дигидропиридина, может привести к выраженному снижению артериального давления.

Следует с осторожностью применять ингаляционные анестетики одновременно с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, вследствие риска суммирования инотропного эффекта.

Следует с осторожностью применять изофлуран одновременно с опиоидами, бензодиазепинами и прочими седативными средствами, способными угнетать дыхательную деятельность.

Изофлуран значительно усиливает действие всех известных миорелаксантов, причем в большей степени недеполяризующих миорелаксантов. Неостигмин нивелирует действие недеполяризующих миорелаксантов, не влияя на релаксирующие свойства самого изофлурана. Все миорелаксанты совместимы с изофлураном.

При одновременном применении изофлурана с динитрогена оксидом наблюдалось снижение МАК у взрослых пациентов.

Особые указания

Общие рекомендации

Препарат Форан® может применяться только специалистами, имеющими опыт проведения общей анестезии, в отделениях, оборудованных всем необходимым для обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения искусственной вентиляции легких, оксигенотерапии и реанимации.

Так как при применении изофлурана глубина анестезии может быстро и легко изменяться, рекомендуется использовать только тщательно откалиброванные испарители. При углублении общей анестезии отмечают нарастание артериальной гипотензии и подавления дыхательной функции. Степень снижения артериального давления и угнетения дыхания могут отражать глубину анестезии.

При применении изофлурана, как и других ингаляционных анестетиков, необходимо тщательное поддержание нормальной гемодинамики для избежания ишемии миокарда у пациентов с заболеваниями коронарных артерий.

Изофлуран может потенциировать нервно-мышечное истощение у пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миастения.

Имеются сообщения об отдельных случаях увеличения содержания карбоксигемоглобина при применении галогенсодержащих средств для анестезии, содержащих группу $-CF_2H$, таких как десфлуран, энфлуран и изофлуран. В присутствии нормально увлажненных сорбентов CO_2 нарастания концентрации закиси углерода не наблюдается.

Замена пересушенных сорбентов CO_2

При применении изофлурана с пересушенными сорбентами CO_2 (в особенности содержащими бария гидроксид, натрия гидроксид и кальция оксид) описаны редкие случаи чрезмерного перегревания и/или спонтанного воспламенения в аппаратах для наркоза.

Если анестезиолог подозревает, что сорбент CO_2 пересушен, то его следует заменить перед применением изофлурана. При пересыхании сорбента CO_2 цвет индикатора меняется не всегда. Следовательно, отсутствие изменений цвета индикатора нельзя считать подтверждением адекватной гидратации. Сорбенты CO_2 необходимо регулярно менять независимо от цвета индикатора.

Акушерские операции

Изофлуран вызывает расслабление мускулатуры матки, и при акушерских операциях должен применяться в минимально возможных концентрациях.

Галогенсодержащие средства для ингаляционной анестезии

Есть данные, что применение галогенсодержащих анестетиков в анамнезе, особенно в течение предыдущих 3 месяцев, может увеличивать риск

гепатотоксичности. Цирроз, вирусный гепатит и прочие заболевания печени в анамнезе могут быть основанием для отказа от применения галогенсодержащего анестетика.

Изофлуран значительно усиливает мозговой кровоток, особенно при глубокой анестезии. Может наблюдаться преходящее повышение давления спинномозговой жидкости, которое возвращается к исходному при гипервентиляции.

Как и другие галогенсодержащие препараты, изофлуран должен с осторожностью применяться у пациентов с повышенным внутричерепным давлением. В этих случаях может быть необходима управляемая гипервентиляция.

Лабораторные показатели

Наблюдали преходящее изменение бромсульфталеинового теста, повышение концентрации глюкозы и сывороточного креатинина и снижение остаточного азота мочевины, сывороточного холестерина и щелочной фосфатазы.

Применение при кесаревом сечении

Изофлуран в концентрациях до 0,75% продемонстрировал безопасность для эффективного поддержания анестезии при кесаревом сечении.

Дети в возрасте до 2-х лет

В связи с ограниченным опытом применения изофлурана у новорожденных и детей в возрасте до 2-х лет следует с осторожностью применять его у данных групп пациентов.

Пациенты с гиповолемией, сниженным артериальным давлением и ослабленные пациенты

Применение изофлурана у данных групп пациентов недостаточно изучено. Рекомендуется использовать минимальные концентрации изофлурана.

Злокачественная гипертермия

У восприимчивых людей средства для ингаляционного наркоза, включая изофлуран, могут вызвать состояние гиперметаболизма скелетных мышц, что приводит к увеличению их потребности в кислороде и развитию клинического синдрома, известного как злокачественная гипертермия. Повышение общего метаболизма может проявляться повышением температуры (быстрый подъем как на ранних, так и на поздних сроках; тем не менее, он не может считаться первым

признаком усиления метаболизма) и увеличением активности системы абсорбции CO_2 (горячая емкость). Возможно снижение PaO_2 и pH, а также развитие гиперкалиемии и дефицита оснований. Первым признаком этого синдрома является гиперкапния, а клинические симптомы его могут включать ригидность мышц, тахикардию, тахипноэ, цианоз, аритмии и/или нестабильность АД. Некоторые из этих неспецифических симптомов могут также появиться при легком наркозе, острой гипоксии, гиперкапнии и гиповолемии.

Лечение злокачественной гипертермии предполагает отмену препаратов, вызвавших ее развитие, внутривенное введение дантролена и поддерживающую симптоматическую терапию, включая поддержание нормальной температуры тела, функций дыхания и кровообращения, контроль водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Позднее может развиться почечная недостаточность, поэтому следует контролировать и по возможности поддерживать диурез.

Применение средств для ингаляционного наркоза у детей вызывало в редких случаях повышение концентрации калия в сыворотке, что приводило к развитию сердечных аритмий и смерти в послеоперационном периоде. Развитию данного состояния более подвержены пациенты с латентно или явно протекающими неврологическими заболеваниями, в особенности больные миодистрофией Дюшена. В некоторых случаях имелась связь с одновременным применением суксаметония. У данных пациентов наблюдалось также значительное увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке и, в некоторых случаях, изменение состава мочи и миоглобинурия. В отличие от злокачественной гипертермии, у подобных больных никогда не отмечалась мышечная ригидность или симптомы, связанные с гиперметаболизмом мышц. При угрозе развития подобных состояний, в особенности при выявлении у пациента латентно текущего нейромышечного заболевания, следует немедленно начать мероприятия по купированию гиперкалиемии и устойчивой аритмии.

При применении препарата может иметь место усиление слюноотделения и трахеобронхиальной секреции, что может привести к ларингоспазму, особенно у детей.

Влияние на способность к управлению автомобилем или работу с техникой, требующей особого внимания

Изофлуран может оказывать влияние на способность к управлению автомобилем или работу с техникой, требующей особого внимания. Пациент не должен управлять автомобилем или использовать технику, требующую особого внимания в течение как минимум 24 часов после общей анестезии. Изменения поведения и интеллектуальных функций могут сохраняться до 6 дней после применения изофлурана. Пациентов следует информировать о том, что после общей анестезии может ухудшиться способность к выполнению различных задач, требующих быстроты психомоторных реакций, таких как вождение автомобиля или работа с техникой, требующей особого внимания.

Срок годности

5 лет. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Форма выпуска

Жидкость для ингаляций.

По 100 или 250 мл в стеклянные флаконы типа III, изготовленные из коричневого стекла, укупоренные навинчивающимися алюминиевыми колпачками, в которые помещены прокладки, изготовленные из полиэтилена низкой плотности (луполена). 6 флаконов вместе с инструкцией по применению в коробке из пенополистирола.

Условия хранения

При температуре ниже 30°С. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Название и адрес производителя

Эбботт Лэбораториз Лимитед, Великобритания, произведено:

Эйсика Куинборо Лимитед,

Куинборо, Кент ME11 5EL, Великобритания.

Aesica Queenborough Limited,

Queenborough, Kent ME11 5EL , UK.

Представительство в России

ООО «Эбботт Лэбораториз»

141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр.5, Химки Бизнес Парк

тел. (495) 258 42 70

факс (495) 258 42 71

Руководитель регуляторного отдела
ООО «Эбботт Лэбораториз» Пронина Е.А.

CCDS00400408