

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ИЗОФЛУРАН, жидкость для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изофлуран.

Каждый флакон содержит 100 мл или 250 мл 100% изофлурана.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Жидкость для ингаляций.

Прозрачная бесцветная летучая жидкость с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Изофлуран показан к применению у взрослых и детей от 0 лет для поддерживающей общей анестезии.

Изофлуран показан к применению у взрослых для вводной общей анестезии.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Для точного контроля дозирования препарата следует применять специальные испарители, калиброванные для изофлурана. Дозу для вводной и поддерживающей анестезии следует подбирать индивидуально, в зависимости от возраста и общего состояния пациента, и постепенно изменять до достижения желаемого эффекта. Ниже приводится таблица минимальной альвеолярной концентрации (МАК) изофлурана (среднее значение) для взрослых и детей с учетом возраста.

<i>Возраст</i>	<i>O₂ (100%)</i>	<i>O₂ + N₂O (60%)</i>
Новорожденные недоношенные дети (внутриутробный возраст менее 32 недель)	1,28 %	-
Новорожденные недоношенные дети (внутриутробный возраст менее 32 до 37 недель)	1,41 %	-
Новорожденные (0–1 мес.)	1,60 %	-
1–6 мес.	1,87 %	-
7–11 мес.	1,80 %	-
1–2 года	1,60 %	-
3–5 лет	1,62 %	-
6–10 лет	1,40 %	0,58 %
10–15 лет	1,16 %	0,53 %

<i>Возраст</i>	<i>O₂ (100%)</i>	<i>O₂ + N₂O (60%)</i>
26 ± 4 года	1,28 %	0,56 %
44 ± 7 лет	1,15 %	0,50 %
64 ± 5 лет	1,05 %	0,37 %

Премедикация

Лекарственные средства, используемые для премедикации, должны отбираться в зависимости от индивидуальных особенностей организма каждого пациента с учетом влияния изофлурана на снижение дыхательной функции. Не исключается возможность использования антихолинергических лекарственных средств, они могут быть назначены для вводного ингаляционного наркоза у детей.

Вводная анестезия

Рекомендуемая начальная концентрация составляет 0,5%.

Концентрации 1,3–3,0 % обычно обеспечивают достижение хирургической стадии наркоза в течение 7–10 минут.

Рекомендуется применение снотворных доз барбитуратов или других препаратов, таких как пропофол, этомидат или мидазолам, для предотвращения возникновения кашля или ларингоспазма, которые могут возникнуть при вводном наркозе с применением только препарата или его комбинации с O₂, или со смесью O₂+N₂O. При применении изофлурана для вводной анестезии следует учитывать, что риск кашля, задержки дыхания, ларингоспазма и бронхоспазма увеличивается с увеличением концентрации изофлурана. Изофлуран не рекомендован для вводного ингаляционного наркоза у детей, в том числе грудного возраста, из-за возможного возникновения кашля, задержки дыхания, десатурации, повышенного слюноотделения и ларингоспазма (см. раздел 4.4 «Особые указания»).

Поддерживающая анестезия

Поддержание анестезии при проведении хирургических вмешательств рекомендуется с применением концентраций 1,0–2,5% с одновременным введением смеси O₂+N₂O.

Боле высокие концентрации 1,5–3,5 % лекарственного препарата ИЗОФЛУРАН могут быть необходимы при применении с одновременным введением чистого кислорода.

Выведение из анестезии

Следует снизить концентрацию препарата до 0,5 % к концу операции, или до 0 % на этапе наложения швов на операционную рану, что обеспечит быстрый выход пациента из наркоза.

После прекращения введения всех средств для общей анестезии следует несколько раз вентилировать дыхательные пути 100 % кислородом до тех пор, пока не наступит полное пробуждение пациента.

Если поступающий газ представляет собой смесь 50 % O₂ и 50 % N₂O, объем МАК препарата составляет приблизительно 0,65 %.

Способ применения

Ингаляционно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к изофлурану или другим галогенизированным анестетикам
- установленная или предполагаемая генетическая предрасположенность к злокачественной гипертермии.
- применение в стоматологии у негоспитализированных пациентов или пациентов, которым операция проводится амбулаторно вне дневного стационара (дети и взрослые).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Изофлуран следует применять с осторожностью у новорожденных и детей в возрасте до 2 - х лет. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с:

- сахарным диабетом;
- гиповолемией, артериальной гипотензией и другими нарушениями гемодинамики;
- заболеваниями печени, или получающих лечение препаратами с известным побочным действием на функцию печени (применение возможно по результатам клинической оценки (см. раздел 4.3 и подраздел «Особые указания»);
- миастенией (myasthenia gravis);
- склонностью к развитию бронхоконстрикции;
- ишемической болезнью сердца;
- предрасположенностью к развитию синдрома «коронарного обкрадывания»;
- повышенным внутричерепным давлением (ВЧД) или риском его развития.

Особые указания

Как и все другие сильнодействующие общие анестетики, изофлуран должен применяться только при наличии соответствующего анестезиологического оборудования квалифицированными специалистами, хорошо знакомыми с фармакологией препарата, прошедшими обучение и имеющими опыт ведения пациентов в условиях наркоза. Для

точного контроля доставляемой концентрации анестетика должны использоваться наркозные испарители, откалиброванные специально для изофлурана.

Артериальная гипотензия и угнетение дыхания увеличиваются по мере углубления в анестезии. Поскольку уровень анестезии может быть быстро и легко изменен при использовании изофлурана, должны быть использованы только испарители, которые обеспечивают предсказуемый выход с достаточной точностью, или методы с мониторингом вдыхаемых или выдыхаемых концентраций. Уровень снижения артериального давления и угнетения дыхания может в определенной степени указывать на глубину анестезии. Спонтанная дыхательная активность должна тщательно контролироваться и, при необходимости, следует проводить вспомогательную или контролируемую вентиляцию.

Сообщалось о случаях удлинения интервала QT, очень редко сопровождавшегося полиморфной желудочковой тахикардией типа «пируэт» в исключительных случаях с летальным исходом). Изофлуран должен назначаться с осторожностью у пациентов с риском удлинения интервала QT.

Общая анестезия, в том числе изофлураном, также должна применяться с осторожностью у пациентов с митохондриальными нарушениями.

Изофлуран может вызывать нарушения функции печени в диапазоне от легкого преходящего повышения концентрации печеночных ферментов до некроза печени с летальным исходом в очень редких случаях. Также сообщалось, что предшествующее воздействие галогенизированных углеводородных анестетиков, особенно в интервале времени мене 3-х месяцев, может повышать вероятность повреждения печени. Цирроз, вирусные гепатиты или другие имеющиеся заболевания печени могут быть причиной отказа то галогенизированного анестетика и выбора препарата из другой группы. Изофлуран вызывает тяжелое угнетение дыхания, и данный эффект может быть усилен премедикацией наркотическими препаратами или использованием других препаратов, вызывающих угнетение дыхания. Дыхательная деятельность должна тщательно контролироваться и, при необходимости, следует проводить вспомогательную или контролируемую вентиляцию (см. раздел 4.8). Все пациенты, получающие анестезию изофлураном, должны находиться под постоянным наблюдением, включающим контроль ЭКГ, артериального давления, насыщения крови кислородом и парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе в конце выдоха. При этом необходимо наличие полного комплекта оборудования для проведения реанимации, и персонал должен быть обучен осуществлению реанимационных мероприятий.

Также следует учитывать другие имеющиеся факторы риска (см. раздел 4.8).

Использование изофлурана у пациентов с гиповолемией, артериальной гипотензией и у ослабленных больных подробно не изучалось. Таким пациентам рекомендуется уменьшать концентрацию изофлурана. Уровень снижения артериального давления и угнетения дыхания может в определенной степени указывать на глубину анестезии.

В организме у людей метаболизму подвергается относительно небольшая доля поглощенного изофлурана. В послеоперационном периоде только 0,17 % поглощенного изофлурана может быть выведено в виде метаболитов с мочой. Средняя концентрация органического фторида в сыворотке обычно меньше 5 мкмоль/л возникает примерно через 4 часа после анестезии, возвращаясь к нормальным уровням в течение 24 часов. Не сообщалось о повреждении почек после применения изофлурана.

Не имеется достаточно данных о повторном использовании анестезии, чтобы дать определенные рекомендации по ее применению в таком режиме. Как и при использовании всех галогенизированных анестетиков, повторная анестезия в течение короткого интервала времени должна применяться с осторожностью.

Пациенты с тяжелой псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis) крайне чувствительны к препаратам, угнетающим дыхание. Некоторые средства для общей анестезии усиливают данный эффект. Изофлуран должен применяться с осторожностью у таких пациентов.

У пациентов с такими нервно-мышечными заболеваниями, как тяжелая псевдопаралитическая миастения может наблюдаться усиление нервно-мышечной утомляемости. Изофлуран должен применяться с осторожностью у таких пациентов.

Рекомендуется проводить контролируемую вентиляцию легких у пациентов при нейрохирургических операциях: мозговой кровоток остается неизменным на ранней стадии общей анестезии, тогда как при более глубокой анестезии он имеет тенденцию к повышению. Повышенное внутричерепное давление может быть снижено до нормальных значений или уменьшено с помощью гипервентиляции пациента до или во время анестезии. Изофлуран должен назначаться с осторожностью пациентам, у которых может развиваться сужение просвета бронхов вследствие бронхоспазма (см. раздел 4.8).

При нейрохирургических операциях следует контролировать дыхание должным образом. Как и другие галогенизированные анестетики, Изофлуран повышает мозговой кровоток, что сопровождается преходящим повышением давления спинномозговой жидкости. В большинстве случаев для профилактики такого повышения давления может быть использована гипервентиляция.

Вне зависимости от используемых анестетиков, поддержание нормальной гемодинамики имеет важное значение для исключения ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В связи с тем, что Изофлуран действует как раздражитель слизистых оболочек, препарат трудно использовать при проведении ингаляционной анестезии с помощью маски. Во время введения в наркоз слюнотечение и трахеобронхиальная секреция могут усиливаться и вызывать ларингоспазм, особенно у детей (см. раздел 4.8.).

Как и при использовании других ингаляционных анестетиков, у пациенток наблюдалась тяжелая потеря крови на фоне применения изофлурана при искусственном прерывании беременности.

Не имеется достаточной информации об использовании препарата при беременности или в акушерской практике, кроме как при кесаревом сечении. Изофлуран расслабляет мышцы матки, и при операциях в акушерской практике должны использоваться минимально возможные концентрации изофлурана (см. раздел 4.6).

У предрасположенных пациентов анестезия изофлураном может вызывать состояние гиперметаболизма в скелетных мышцах, приводящее к увеличению потребности в кислороде и к развитию клинического синдрома, известного как периперационная злокачественная гипертермия. Этот синдром включает такие неспецифические признаки, как ригидность мышц, тахикардия, тахипноэ, цианоз, аритмия и нестабильность артериального давления. Также следует отметить, что многие из этих неспецифических признаков могут появиться на ранней стадии общей анестезии, при острой гипоксии и других состояниях. Усиление метаболизма может проявляться в виде повышения температуры (которая может повышаться раньше или позже, но не является первым признаком усиления метаболизма) и повышенного использования системы адсорбента CO_2 (горячая поглотительная коробка). Может снизиться парциальное давление O_2 и pH, а также возникнуть гиперкалиемия и дефицит оснований. Сообщалось о случаях с летальным исходом после злокачественной гипертермии на фоне приема изофлурана.

Лечение злокачественной гипертермии включает отмену вызвавшего ее препарата (например, изофлурана), внутривенное введение дантролена натрия (дополнительная информация по лечению пациентов представлена в инструкциях по применению лекарственных препаратов дантролена натрия) и назначение поддерживающей терапии.

Такая терапия включает активные мероприятия по восстановлению нормальной температуры тела, поддержку функции дыхания и сосудов по показаниям, а также устранение электролитных и кислотно-основных нарушений. Позднее может развиваться почечная недостаточность.

Сообщалось об отдельных случаях повышения концентрации карбоксигемоглобина при использовании галогенизированных ингаляционных анестетиков с а-CF₂H группой (т.е., десфлуран, энфлуран и изофлуран). В присутствии нормально гидратированных адсорбентов не образуется клинически значимых концентраций монооксида углерода.

Следует точно соблюдать инструкции производителей адсорбентов CO₂.

Сообщалось о редких случаях чрезмерного нагревания, образования дыма и/или спонтанного воспламенения в наркозном аппарате при использовании общих анестетиков из этого класса с высушенными абсорбентами CO₂, особенно с содержащими гидроксид калия (например, Баралайм). Если врач подозревает, что адсорбент CO₂ может быть пересушен, то его следует заменить перед применением изофлурана. Цвет индикатора, имеющегося в большинстве адсорбентов CO₂, не обязательно изменяется вследствие высушивания адсорбента. Поэтому отсутствие изменения цвета индикатора нельзя считать подтверждением адекватной степени гидратации. Адсорбенты CO₂ необходимо регулярно менять независимо от цвета индикатора.

Использование средств для ингаляционного наркоза редко сопровождалось повышением концентрации калия в сыворотке, что вызывало аритмии и летальные исходы у детей в послеоперационном периоде. Пациенты с латентными, а также с явными нервно-мышечными заболеваниями, в частности с миодистрофией Дюшенна, по-видимому, наиболее подвержены этим нарушениям. В большинстве, но не во всех из указанных выше случаев, отмечалось сопутствующее использование сукцинилхолина. У этих пациентов также определялось существенное повышение концентрации креатинкиназы в сыворотке и, в некоторых случаях, изменения в моче, соответствующие миоглобинурии. Несмотря на сходство с проявлениями злокачественной гипертермии, ни у одного из этих пациентов не отмечалось симптомов или признаков мышечной ригидности или гиперметаболического состояния. Рекомендуется раннее и активное вмешательство с целью лечения гиперкалиемии и резистентной аритмии с последующим обследованием на предмет выявления латентного нервно-мышечного заболевания.

Изофлуран может вызывать небольшое снижение умственной функции в течение 2–4 дней после анестезии. Небольшое изменение настроения и симптомы могут сохраняться до 6 дней после назначения. Это следует учитывать при возобновлении пациентом обычной повседневной деятельности, включая управление транспортом или работу с опасными механизмами (см. раздел 4.7).

Сопутствующее назначение с миорелаксантами: изофлуран усиливает эффекты миорелаксантов и, в частности, недеполяризующих миорелаксантов. Поэтому рекомендуется использовать снижение дозы этих препаратов.

Изофлуран должен назначаться с осторожностью у пациентов с сахарным диабетом, поскольку он может повышать уровень глюкозы крови и количество лейкоцитов во время операции.

Дети в возрасте до двух лет

Изофлуран должен назначаться с осторожностью у детей младшего возраста вследствие ограниченного опыта применения препарата у пациентов в этой группе.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанная комбинация

Неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Риск гипертонического криза во время операции.

Лечение стоит прекратить за 15 дней до операции.

Совместное применение ингаляционных анестетиков и ингибиторов МАО может повышать риск нестабильности гемодинамики во время операции и других медицинских процедур.

Нерекомендуемые комбинации

Бета-адреномиметики (изопреналин), а также альфа- и бета-адреномиметики (эпинефрин или адреналин; норэпинефрин или норадреналин)

Риск серьезной желудочковой аритмии в результате увеличения частоты сердечных сокращений.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Бета-адреноблокаторы

Риск блокады механизмов компенсации сердечно-сосудистой системы, в результате чего усиливаются отрицательные инотропные эффекты и артериальная гипотензия. Во время операции действие бета-адреноблокаторов можно подавить, применяя бета-адреномиметики. Как правило, нет необходимости прекращать лечение бета-адреноблокатором, также следует избегать внезапного снижения дозы.

Изониазид

Возрастает риск развития гепатотоксического действия, что связано с увеличением синтеза токсического метаболита изониазида. Лечение изониазидом следует прервать за одну неделю до операции и не возобновлять как минимум 15 дней после неё.

Эпинефрин (адреналин), вводимый подкожно или в десну с целью достижения местного гемостаза

Возрастает риск тяжелой желудочковой аритмии вследствие увеличенной частоты сердечных сокращений, хотя при применении изофлурана чувствительность миокарда к эпинефрину ниже, чем при применении других галогенизированных анестетиков. Поэтому

доза эпинефрина для взрослых не должна превышать 0,1 мг в течение 10 минут или 0,3 мг в течение 1 часа.

Изофлуран похож на севофлуран в отношении сенсibilизации миокарда к аритмогенному эффекту экзогенно вводимого адреналина. Адреналин, вводимый под слизистую, в дозах более 5 мкг/кг может вызывать множественные желудочковые аритмии.

Непрямые симпатомиметики (амфетамины и их производные, психостимуляторы, средства, снижающие аппетит, эфедрин и его производные)

Риск возникновения эпизодов повышения артериального давления во время операции. Предпочтительно прекратить прием указанных препаратов за несколько дней до операции. В большинстве случаев, если применение данных препаратов крайне необходимо, отменять данные препараты перед общей анестезией не требуется, однако важно предупредить об их приеме анестезиолога.

Миорелаксанты

Риск усиления действия деполяризующих и, в особенности, недеполяризующих миорелаксантов.

Поэтому рекомендуется вводить от одной трети до половины обычной дозы миорелаксантов. При применении изофлурана восстановление нервно-мышечной проводимости происходит медленнее, чем при применении других галогенизированных анестетиков.

Неостигмина метилсульфат оказывает действие на недеполяризующие миорелаксанты, но не оказывает влияния на релаксирующее действие препарата.

Изофлуран уменьшает требуемые дозы нервно-мышечных блокаторов. Если требуется дополнительная релаксация, можно ввести дополнительные дозы миорелаксантов.

Как правило, в анестетических концентрациях изофлуран в равновесном состоянии уменьшает ED₉₅ сукцинилхолина, атракурия, панкурония, рокурония и векурония примерно на 25–40 % или более по сравнению с анестезией N₂O и опиоидными средствами.

Наркотические анальгетики

Потенцируют угнетающее действие изофлурана на дыхательную систему.

Опиоиды

Снижают МАК изофлурана. При совместном применении изофлурана и опиоидных средств, таких как фентанил и его аналоги, возможно проявление синергетического эффекта в виде падения артериального давления и снижения частоты дыхания. У пациентов, получающих опиоиды, бензодиазепин или другие седативные препараты следует применять минимальные дозы изофлурана.

N₂O снижает МАК изофлурана (см. раздел 4.2).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Изофлуран может привести к выраженной артериальной гипотензии при применении у пациентов, находящихся на лечении блокаторами «медленных» кальциевых каналов, в особенности производными дигидропиридина.

У пациентов, длительное время принимавших препараты зверобоя продырявленного, наблюдалась выраженная артериальная гипотензия и задержка выхода из наркоза галогенизированными ингаляционными анестетиками.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных об использовании изофлурана у беременных женщин не имеется, либо они ограничены.

В исследованиях у животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Изофлуран должен использоваться при беременности только в том случае, если потенциальная польза превосходит возможный риск для плода (см. раздел 5.3).

Не имеется достаточной информации, чтобы рекомендовать использование препарата при беременности или при акушерских вмешательствах, кроме применения во время операции кесарева сечения. Использование изофлурана в концентрации до 0,75 % было безопасным, чтобы поддерживать анестезию при кесаревом сечении (см. раздел 4.4 «Особые указания»).

Повышенная потеря крови наблюдалась у пациенток, которым проводилось выскабливание стенок полости матки.

Изофлуран расслабляет мышцы матки. Поэтому при акушерских операциях должны использоваться минимально возможные концентрации изофлурана.

Лактация

Данных об экскреции изофлурана и его метаболитов в грудное молоко не имеется. Поскольку многие препараты выделяются в грудное молоко, изофлуран должен применяться с осторожностью у кормящих женщин.

Грудное вскармливание не должно проводиться в течение 12 часов после окончания анестезии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изофлуран может влиять на способность управления транспортом и на работу с механизмами. Пациент не должен управлять транспортом и работать с механизмами по крайней мере в течение 24 часов после анестезии изофлураном. Изменения поведения и интеллектуальной функции могут сохраняться до 6 дней после применения. Это следует

учитывать при возобновлении пациентом обычной повседневной деятельности, включая управление транспортом или работу с опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, встречающиеся при назначении изофлурана, в основном являются зависимыми то дозы усиления фармако-физиологических эффектов и включают угнетение дыхания, артериальную гипотензию и аритмии. Потенциальные серьезные нежелательные эффекты включают злокачественную гипертермию, анафилактические реакции и реакции со стороны печени (см. раздел 4.4 «Особые указания»). В послеоперационном периоде наблюдалась дрожь, тошнота, рвота и непроходимость кишечника.

При использовании ингаляционных анестетиков, включая изофлуран, наблюдалась остановка сердца.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице указаны данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде применения. Нежелательные реакции сгруппированы по системам и органам в соответствии со словарем MedDRA с указанием частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Карбоксигемоглобинемия ²
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна Частота неизвестна	Анафилактическая реакция ¹ Гиперчувствительность ¹
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна Частота неизвестна	Гиперкалиемия ¹ Повышение концентрации глюкозы в крови
Психические нарушения	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Ажитация Бред Изменение настроения ⁵
Нарушения со стороны нервной системы	Частота неизвестна Частота неизвестна	Судороги Нарушение психики ⁴
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Аритмия Брадикардия Остановка сердца Удлинение интервала QT на ЭКГ Тахикардия Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»

Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна Частота неизвестна	Артериальная гипотензия ² Кровотечение ³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Бронхоспазм ² Одышка ¹ Свистящие хрипы ¹ Угнетение дыхания ² Ларингоспазм ²
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Непроходимость кишечника Рвота Тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Некроз печени ² Гепатоцеллюлярное повреждение ² Повышение концентрации билирубина в крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Отек лица ¹ Контактный дерматит ¹ Сыпь ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна Частота неизвестна	Миоглобинурия Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна Частота неизвестна	Повышение концентрации креатинина в крови Понижение концентрации мочевины в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Злокачественная гипертермия ² Дискомфорт в области грудной клетки ¹ Озноб
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна Частота неизвестна	Повышение количества лейкоцитов ¹ Повышение концентрации печеночных ферментов ² Повышение концентрации фторида ¹ Аномальные изменения на ЭЭГ Понижение концентрации холестерина в крови Понижение активности щелочной фосфатазы в крови Понижение активности креатинфосфокиназы в крови

¹ См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² См. раздел 4.4 «Особые указания».

³ У пациенток при искусственном прерывании беременности. См. раздел 4.4 «Особые указания».

⁴ Может вызывать небольшое снижение умственной функции в течение 2–4 дней после анестезии. См. раздел 4.4 «Особые указания».

⁵ Небольшое изменение настроения и симптомы могут сохраняться до 6 дней. См. раздел 4.4 «Особые указания».

Описание отдельных нежелательных реакций

Наблюдалось преходящее повышение уровня лейкоцитов, даже в отсутствии хирургического стресса.

Описаны редкие случаи гиперчувствительности (включая контактный дерматит, сыпь, одышку, стертостное дыхание, дискомфорт в груди, отек лица или анафилактические реакции), в частности, у лиц, подвергавшихся длительному воздействию средств для ингаляционного наркоза, включая изофлуран, вследствие профессиональной деятельности. Эти реакции подтверждались клиническими тестами (например, провокационная проба с метахолином). Однако, этиология анафилактических реакций, возникающих во время воздействия ингаляционных анестетиков, остается неизвестной вследствие воздействия различных препаратов, многие из которых известны своей способностью вызывать такие реакции.

Во время и после анестезии изофлураном возникает небольшое повышение концентрации неорганического фторида в сыворотке вследствие биологического распада препарата. Маловероятно, что наблюдаемые низкие уровни неорганического фторида в сыворотке (среднее значение в одном исследовании 4,4 мкмоль/л) могут вызывать почечную токсичность, поскольку они существенно ниже предполагаемых пороговых уровней почечной токсичности.

Прочие особые популяции

Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями

Использование ингаляционных анестетиков редко сопровождается повышением концентрации калия в сыворотке, что иногда приводит к аритмиям с летальным исходом у детей после операции. Пациенты с латентными, а также с явными нервно-мышечными заболеваниями, в частности с миодистрофией Дюшенна, по-видимому, наиболее подвержены этим нарушениям (см. раздел 4.4 «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Для поддержания хирургической стадии анестезии у пожилых пациентов обычно требуются меньшие концентрации изофлурана (см. раздел 4.2).

Дети

Использование ингаляционных анестетиков редко сопровождается повышением концентрации калия в сыворотке, что иногда приводит к аритмиям с летальным исходом у детей после операции (см. раздел 4.4 «Особые указания»).

Во время индукции анестезии слюноотечение и трахеобронхиальная секреция могут усиливаться и вызвать ларингоспазм (см. раздел 4.4 «Особые указания»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке наблюдается артериальная гипотензия и угнетение дыхания. Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление и дыхание. Может потребоваться проведение поддерживающей терапии для коррекции артериальной гипотензии и угнетения дыхания, возникающих вследствие чрезмерно глубокой анестезии. Может возникнуть периоперационная злокачественная гипертермия.

Лечение

В случае передозировки необходимо прекратить подачу анестетика, проверить проходимость дыхательных путей и, в зависимости от обстоятельств, продолжить вспомогательную или контролируруемую вентиляцию легких чистым кислородом.

Лечение злокачественной гипертермии включает отмену вызвавшего ее препарата, внутривенное введение дантролена натрия и назначение поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анестетики; общие анестетики; галогенированные углеводороды.

Код АТХ: N01AB06

Фармакодинамические эффекты

Изофлуран является ингаляционным анестетиком, принадлежащим к группе галогенизированных анестетиков. При применении изофлурана индукция анестезии и выход из нее протекают быстро.

Как правило, при индукции анестезии изофлураном артериальное давление (АД) снижается, но с началом хирургической стимуляции показатели АД могут нормализоваться.

Изофлуран обладает слабо раздражающим запахом эфира, что может ограничить скорость индукции. Угнетение фарингеальных и ларингеальных рефлексов наступает быстро, что облегчает проведение интубации.

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это концентрация, при которой у 50 % пациентов не наблюдается двигательной реакции в ответ на стандартный болевой раздражитель (разрез кожи). МАК для изофлурана зависит от возраста пациента, а также от совместно применяемого газа (либо кислород (O_2), либо смесь кислорода с закисью азота (O_2+N_2O), см. таблицу в разделе 4.2 «Режим дозирования»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Биотрансформация

Изофлуран метаболизируется в значительно меньшей степени по сравнению с другими галогенизированными анестетиками, такими как галотан или энфлуран.

В среднем 95 % введенной дозы изофлурана обнаруживается во вдыхаемом воздухе в неизмененном виде. Изофлуран подвергается незначительному метаболизму – 0,2 % введенного препарата метаболизируется до трифторуксусной кислоты (основной метаболит).

Элиминация

В postanестетическом периоде только 0,17 % принятой дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Средняя концентрация неорганического фтора в сыворотке у пациентов, получающих изофлуран при анестезии, – от 3 до 4 мкмоль/л. В течение 4 часов после анестезии она обычно держится на уровне менее 5 мкмоль/л и ее снижение до нормальных показателей происходит в течение 24 часов. Признаков нарушения функции почек после применения изофлурана зарегистрировано не было.

5.3. Данные доклинической безопасности

В опубликованных исследованиях, проведенных у эмбрионов макак-резус, было показано, что введение анестетиков (изофлурана) или седативных препаратов (пропофола, кетамина), которые блокируют рецепторы N-метил-D-аспартата (НМДА) и/или потенцируют

активность гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), приводит к апоптозу нейронов и олигодендроцитов в головном мозге в ходе внутриутробного развития.

Клиническая значимость этих доклинических результатов неясна; между тем, исследования, проведенные у молодых животных, позволяют предположить, что усиление апоптоза нейронов коррелирует с долговременным когнитивным дефицитом (см. раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Сведения отсутствуют.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 30°C, во флаконе с плотно закрытой завинчивающейся крышкой, в вертикальном положении в оригинальной упаковке до момента использования.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Жидкость для ингаляций по 100 мл и 250 мл во флаконы янтарного стекла тип III, закупоренные навинчивающимися крышками из фенопласта или полистирола черного цвета с полупрозрачным вкладышем в форме конуса из полиэтилена низкой плотности, снабженными кольцом фиолетового цвета. Флаконы снабжены термоусадочными колпачками из ПВХ плёнки для контроля первого вскрытия.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Пирамал Фарма Лимитед

Пирамал Ананта, Агастья Корпорэйт Парк, Опп. Файэ Бригэйд, Камани Джанкшн, ЛБС Марг, Курла (Западн.), Мумбаи – 400070, штат Махараштра, Индия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Мединторг»

123103, Москва, проспект Маршала Жукова, д.74, к.2.

Тел./факс: +7(495)921-25-15.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ИЗОФЛУРАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.