

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІЗОФЛУРАН**  
**(ISOFLURANE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isoflurane;

1 флакон (100 мл або 250 мл) містить ізофлурану 100 %.

**Лікарська форма.** Пари для інгаляцій, рідина 100 %.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рухома незаймиста густа рідина.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби для загальної анестезії. Галогеновмісні вуглеводні. Код АТХ N01A B06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ізофлуран – загальний інгаляційний анестетик, який забезпечує швидку індукцію анестезії, а також швидке відновлення.

Як і всі інгаляційні анестетики, ізофлуран спричиняє дозозалежне пригнічення діяльності центральної нервової системи та церебрального метаболізму, тоді як тиск спинномозкової рідини може збільшуватися за рахунок церебральної вазодилатації. Ізофлуран спричиняє дозозалежне пригнічення дихання і зниження вентиляційної відповіді на вуглекислий газ. Зниження артеріального тиску, яке відбувається під час анестезії ізофлураном, відбувається переважно за рахунок периферичної артеріальної і венозної дилатації, тоді як частота серцевих скорочень і серцевий викид добре контролюються до підтримання дихальної концентрації, що становить 2,5 %.

*Фармакокінетика.*

Ізофлуран має дуже низьку розчинність в крові і тканинах організму. Такі низькі результати розчинності призводять до швидкого розвитку альвеолярного парціального тиску, достатнього для анестезії.

Біотрансформація ізофлурану надзвичайно низька і тільки близько 0,2 % введеного ізофлурану виводиться у вигляді метаболітів. Ізофлуран метаболізується до трифтороцтової кислоти і дифторометанолу, який гідролізується до мурашиної кислоти та фторид-іону. Час напіввиведення з сечею фториду і органічного фтору становить 36 і 41 годину відповідно.

Хоча пік концентрації неорганічного фториду, який утворюється в результаті розпаду ізофлурану, як правило, значно нижчий, ніж той, який може спричинити нефротоксичність, інформація щодо застосування пацієнтам з порушеною функцією нирок відсутня. Тому препарат слід застосовувати з особливою обережністю цим хворим або тим, хто отримує одночасно нефротоксичні препарати.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Індукція та підтримання загальної інгаляційної анестезії.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до ізофлурану або до інших галогеновмісних анестетиків. Підтверджена або підозрювана генетична схильність до злоякісної гіпертермії (наприклад, у пацієнтів зі злоякісною гіпертермією в анамнезі, міопатією, такою як м'язова дистрофія, синдром Кінга, міотонія, центрально-ядерна міопатія).

Ізофлуран не можна застосовувати пацієнтам, у яких виявлена жовтяниця та/або гарячка невідомого генезу, пацієнтам з порушеннями функції печінки або еозинофілією після введення ізофлурану або іншого галогеновмісного анестетика.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *М'язові релаксанти*

Ізофлуран спричиняє достатнє розслаблення м'язів для деяких інтраабдомінальних операцій. Ізофлуран сумісний з усіма найчастіше застосовуваними міорелаксантами, дію яких він значно посилює. Ефект найбільш помітний у недеполяризуючихагентів, таким чином, у присутності ізофлурану слід застосовувати нижчі дози. Ефект недеполяризуючих міорелаксантів можна зменшити шляхом введення неостигміну, який не має ніякого впливу на релаксуючі властивості ізофлурану.

#### *Адреналін*

Застосування адреналіну (епінефрину) в будь-який спосіб під час анестезії ізофлураном може призвести до надшлуночкової або шлуночкової аритмії. При застосуванні адреналіну його кількість повинна бути обмежена до максимум 3 мкг/кг маси тіла у пацієнтів з нормальною серцевою діяльністю та ще менше для пацієнтів з порушеннями серцевого ритму.

Однчасне застосування інших  $\beta$ -симпатоміметиків, таких як амфетаміни, може призвести до аритмії. Якщо це можливо, слід перервати прийом адреналіну або інших  $\beta$ -симпатоміметиків за кілька днів до операції.

#### *Антагоністи кальцію (та інші вазодилататори)*

Ізофлуран може спричинити виражену артеріальну гіпотензію у пацієнтів, які отримують супутню терапію антагоністами кальцію, особливо класу дигідропіридину. У пацієнтів, які постійно приймають інші вазодилататори, такі як інгібітори АПФ (наприклад каптоприл, еналаприл, лізиноприл), або  $\alpha_1$ -адреноблокатори (наприклад празозин), може виникнути непередбачувана гіпотензія при застосуванні будь-якого виду анестезії.

#### *Інгібітори моноаміноксидази (МАО)*

Інгібітори моноаміноксидази підвищують ефекти загальних анестетиків. Якщо це можливо, пацієнти повинні припинити прийом інгібіторів МАО принаймні за 14 днів до передбачуваної операції.

#### *$\beta$ -блокатори*

Застосування  $\beta$ -блокаторів у періопераційний період зменшить здатність ізофлурану збільшувати частоту серцевих скорочень. Таким чином,  $\beta$ -блокатори, як правило, чинять серцевозахисну дію. Якщо буде потрібно збільшити частоту серцевих скорочень або звуження судин, слід застосувати відповідні симпатоміметики. Повна історія застосування лікарських засобів завжди повинна бути у анестезіолога.

#### *Ізоніазид*

Ізоніазид підвищує активність ферментів. Пацієнти, які отримують ізоніазид, можуть бути більш сприйнятливими до токсичної дії на печінку інгаляційних анестетиків. Якщо це можливо, застосування ізоніазиду слід припинити за тиждень до операції.

#### *Опіюїдні анальгетики*

Опіюїдні анальгетики посилюють пригнічувальний вплив ізофлурану на дихальну функцію.

### ***Особливості застосування.***

Ізофлуран – сильний депресант дихальної функції, і цей ефект посилюється при застосуванні наркотичної премедикації або внаслідок одночасного прийому інших дихальних депресантів.

Ізофлуран спричиняє збільшення мозкового кровотоку при глибоких рівнях анестезії (1,5%), і це може призвести до збільшення тиску спинномозкової рідини. Якщо необхідно, цього можна уникнути або нейтралізувати дію препарату за допомогою гіпервентиляції пацієнта до або під час анестезії. Як і інші галогеновмісні анестетики,

ізофлуран слід застосовувати з обережністю пацієнтам із підвищеним внутрішньочерепним тиском. У таких випадках може знадобитися гіпервентиляція.

Як і при застосуванні усіх галогеновмісних анестетиків, до повторних анестезій протягом короткого періоду часу слід підходити з обережністю, оскільки ризик гепатотоксичності повністю не вивчений. Існує недостатній досвід застосування повторної анестезії.

Повідомляли про взаємодію ізофлурану з CO<sub>2</sub>-абсорбентами, що висохли, при закритій ланцюгової анестезії, з утворенням монооксиду вуглецю. Вдихання окису вуглецю може призвести до утворення значних рівнів карбоксигемоглобіну у пацієнтів. Карбоксигемоглобін чинить токсичну дію навіть при низьких концентраціях і його не легко виявити за допомогою моніторів стандартної анестезії, таких як монітори пульсоксиметрів. Пряме вимірювання карбоксигемоглобіну слід проводити в тому випадку, коли пацієнт перебуває на закритому ланцюзі анестезії з супутнім агентом, коли розвивається десатурація кисню, який не реагує на звичайні терапевтичні заходи. Слід вжити усіх можливих заходів, щоб запобігти висиханню CO<sub>2</sub>-абсорбентів.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими порушеннями печінкової функції.

Ізофлуран – потужний системний дилататор коронарних артерій. Вплив на системний артеріальний тиск легко контролюється у здорового пацієнта, і препарат застосовують, зокрема як засіб індукції гіпотензії. Проте феномен «ішемічного обкрадання» означає, що ізофлуран слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями коронарних артерій. Зокрема, слід очікувати, що пацієнти з субендокардіальною ішемією будуть більш сприйнятливі до анестезії.

Застосування препарату у дітей може стимулювати виділення слини і трахеобронхіального секрету, але рефлекс глотки і гортані швидко зменшуються.

Оскільки рівні анестезії можна легко і швидко змінити при застосуванні Ізофлурану, слід застосовувати тільки такі випарники, які виробляють передбачувані концентрації з високим ступенем точності. Ступінь артеріальної гіпотензії та пригнічення дихання може дати певне уявлення про глибину анестезії. Глибину анестезії ізофлураном можна швидко змінити. Ритм серця при застосуванні препарату залишається стабільним, але спонтанне дихання слід ретельно підтримувати в разі потреби.

Ізофлуран повинен вводити тільки анестезіолог або у його присутності та при наявності відповідних приладів для анестезії та реанімаційного обладнання.

У разі появи симптомів злоякісної гіпертермії слід негайно припинити застосування Ізофлурану, призначити дантролен внутрішньовенно і провести підтримувальну терапію.

Застосування інгаляційних анестезуючих засобів асоціюється з рідкісними випадками підвищення рівня калію у плазмі крові, що може проявитися аритміями, у дітей були летальні випадки у післяопераційному періоді. Особливо сприйнятливі пацієнти з латентними або явними нейром'язовими захворюваннями, особливо з нейром'язовою дистрофією Дюшена.

У більшості зазначених випадків одночасно застосовували сукцинілхолін. Також у цих пацієнтів спостерігалось значне підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові, в деяких випадках – міоглобінурія. Незважаючи на те, що ці прояви подібні до злоякісної гіпертермії, ні в одного пацієнта не спостерігалось симптомів ригідності м'язів або гіперметаболічного стану. Рекомендується рання та інтенсивна корекція гіперкаліємії і лікування аритмій з подальшим обстеженням щодо латентних нейром'язових захворювань.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Достатніх даних, щоб оцінити тератогенний вплив препарату для людини, немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Ізофлуран не рекомендується застосовувати протягом I триместру вагітності.

Якщо це можливо, слід уникати застосування усіх анестетиків у період вагітності. Анестезію з ізофлураном потрібно проводити з належною обережністю з урахуванням користь/ризик.

Є дані щодо застосування ізофлурану при вагітності, акушерській анестезії та при оперативних акушерських втручаннях, таких як кесарів розтин. Достатній рівень анестезії при кесаревому розтині може підтримуватися в діапазоні 0,5-0,75 % ізофлурану в суміші кисень/закис азоту.

Спостерігалися випадки підвищеної крововтрати порівняно з іншими інгаляційними анестетиками (наприклад з галотаном) у пацієнтів, які перенесли кюретаж матки або інші гінекологічні хірургічні процедури.

При застосуванні ізофлурану у період лактації годування груддю слід перервати до моменту, коли препарат буде повністю виведений з організму.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Як і при застосуванні інших загальних анестетиків, після анестезії ізофлураном пацієнтам не можна керувати автотранспортом або іншими механізмами протягом 24 годин.

### **Спосіб застосування та дози.**

Ізофлуран має незначний гострий ефірний запах, який може обмежувати швидкість індукції газу, але, незважаючи на це, індукція і, зокрема, відновлення відбуваються швидко.

Шлях проведення інгаляційний. Використання специфічних випарників для ізофлурану сприятиме точному контролю введеної концентрації анестетика.

Мінімальна альвеолярна концентрація (МАК), стандартний вимір активності анестетиків, становить 1,15 % у чистому кисні і знижується до 0,5 % при введенні 70 % закису азоту у пацієнтів середнього віку. Існують вікові відмінності: МАК значно вища у дітей і нижча у людей літнього віку.

Мінімальна альвеолярна концентрація (МАК)

Дорослі			
Вік	Середня концентрація у 100 % кисні	Середня концентрація з 75 % N <sub>2</sub> O	
26±4 роки	1,18 %	0,56 %	
44±7 років	1,15 %	0,50 %	
64±5 років	1,05 %	0,37 %	
Діти			
Недоношені немовлята < 32 тижнів гестаційного віку	1,28 %		
Новонароджені немовлята 32-37 тижнів гестаційного віку	1,41 %		
0-1 місяці	1,60 %		
1-6 місяців	1,87 %		
6-12 місяців	1,80 %		
1-5 років	1,60 %		

### *Премедикація.*

Вибір препарату для премедикації слід здійснювати відповідно до потреб пацієнта. Вентиляційну депресивну дію ізофлурану потрібно взяти до уваги. Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, глікопіролат) можуть бути використані на розсуд анестезіолога для досягнення їх ефектів у порожнині рота – зменшення секреції, але вони можуть посилювати слабкі ефекти ізофлурану щодо збільшення частоти серцевих скорочень.

### *Індукція.*

Оскільки Ізофлуран має помірну силу проведення інгаляції, як правило, повинно передувати застосування барбітуратів короткої дії або іншого агента для індукції, що вводиться внутрішньовенно для запобігання кашлю. Виділення слини і кашель може спричинити ускладнення при індукції ізофлураном у маленьких дітей. Крім того, можна вводити ізофлуран з киснем або з сумішшю кисню з закисом азоту.

Рекомендується розпочинати індукцію ізофлураном при концентрації 0,5 %. Концентрації 1,5-3 %, як правило, спричиняють хірургічну анестезію за 7-10 хвилин. Артеріальний тиск знижується під час індукції, але це можна компенсувати хірургічною стимуляцією.

#### *Підтримання.*

Стійка анестезія для операції із застосуванням ізофлурану підтримується в концентрації від 1 % до 2,5 % в суміші кисню/70 % закису азоту. Додаткова інспірація ізофлураном (від 0,5 % до 1 %) може бути необхідна при більш низьких рівнях закису азоту або коли ізофлуран застосовувати один або з повітряно-кисневою сумішшю.

Під час підтримки анестезії залежно від глибини анестезії артеріальний тиск знижується. Тобто артеріальний тиск знаходиться у зворотній залежності від концентрації ізофлурану. За умови, що немає ніяких інших ускладнюючих факторів, це може бути пов'язано з периферичною вазодилатацією. Серцевий ритм залишається стабільним. Надмірне зниження артеріального тиску може бути пов'язано з глибиною анестезії, і в таких умовах це може бути скориговано шляхом зменшення інспірації концентрації ізофлурану. Індукування артеріальної гіпотензії можна досягти шляхом штучної вентиляції пацієнтів ізофлураном 2,5-4 %. Попереднє застосування клонідину значно знижує потребу в ізофлурані для підтримки індукованої гіпотензії.

#### *Відновлення.*

Концентрація ізофлурану може бути знижена до 0,5 % на початку закриття операційної рани, а потім до 0 % в кінці операції, за умови, що анестезіолог переконався, що ефект будь-якого препарату, що блокує нервову систему, було подолано і пацієнт більше не паралізований.

Після припинення всіх видів анестезії дихальні шляхи пацієнта повинні бути вентилявані кілька разів з киснем 100 % до повного одужання пацієнта. Відновлення після анестезії настає швидко.

#### *Діти.*

Препарат можна застосовувати у педіатричній практиці, але у зв'язку з виникненням кашлю, пригніченням дихання та сатурації, збільшенням секретії та ларингоспазмом застосування ізофлурану дітям не рекомендовано.

Слід проявляти обережність при призначенні ізофлурану дітям віком до 2 років через обмежений досвід застосування препарату цій віковій групі пацієнтів.

#### ***Передозування.***

Передозування ізофлураном призводить до значного пригнічення дихання і до помітного зниження артеріального тиску, при чому останнього – переважно за рахунок периферичної вазодилатації, а не прямої депресії міокарда. Якщо виявиться факт передозування, слід негайно припинити введення препарату, забезпечити прохідність дихальних шляхів і провести вентиляцію легень киснем, або контрольовану вентиляцію.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що виникають при застосуванні ізофлурану, загалом є дозозалежними розширеннями фармако-фізіологічних ефектів і включають гіпотонію, пригнічення дихання та аритмії. Потенційні серйозні побічні реакції включають злоякісну гіпертермію, гіперкаліємію, підвищений рівень креатинінази в сироватці крові, міоглобінурію, анафілактичні реакції та побічні реакції з боку печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У післяопераційному періоді спостерігалися тремтіння, нудота, блювання, непрохідність кишечника, збудження та делірій.

При застосуванні загальних інгаляційних анестетиків, включаючи ізофлуран, спостерігалися зупинка серця, брадикардія та тахікардія.

Повідомляли про подовження інтервалу QT зі шлуночковою тахікардією «torsade de pointes» (у деяких випадках - із летальним наслідком).

У таблиці нижче наведено побічні реакції, про які повідомляли в ході клінічних випробувань та протягом післяреєстраційного періоду. За наявними даними оцінити частоту побічних реакцій неможливо, тому вона зазначена як «невідомо».

Зведена таблиця найчастіших побічних реакцій		
Система органів	Частота	Побічні реакції
З боку крові та лімфатичної системи	Невідомо	Карбоксигемоглобінемія <sup>2</sup>
З боку імунної системи	Невідомо	Анафілактичні реакції <sup>1</sup>
	Невідомо	Гіперчутливість <sup>1</sup>
З боку обміну речовин та харчування	Невідомо	Гіперкаліємія <sup>2</sup>
	Невідомо	Підвищення рівня глюкози в крові <sup>1</sup>
З боку психіки	Невідомо	Збудження
	Невідомо	Делірій
	Невідомо	Зміни настрою <sup>5</sup>
З боку нервової системи	Невідомо	Судоми
	Невідомо	Зниження розумової діяльності <sup>4</sup>
З боку серця	Невідомо	Аритмія
	Невідомо	Брадикардія
	Невідомо	Зупинка серця
	Невідомо	Пролонгація інтервалу QT на ЕКГ
	Невідомо	Тахікардія
	Невідомо	Шлуночкова тахікардія «torsade de pointes»
З боку судин	Невідомо	Гіпотензія <sup>2</sup>
	Невідомо	Геморагії <sup>3</sup>
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Невідомо	Бронхоспазм <sup>2</sup>
	Невідомо	Задишка <sup>1</sup>
	Невідомо	Свистяче дихання <sup>1</sup>
	Невідомо	Пригнічення дихання <sup>2</sup>
	Невідомо	Ларингоспазм <sup>2</sup>
З боку шлунково-кишкового тракту	Невідомо	Кишкова непрохідність
	Невідомо	Блювання
	Невідомо	Нудота
З боку печінки та жовчовидільної системи	Невідомо	Некроз печінки <sup>2</sup>
	Невідомо	Гепатоцелюлярне ураження печінки <sup>2</sup>
	Невідомо	Підвищений рівень білірубину в крові
З боку шкіри та її придатків	Невідомо	Набряк обличчя <sup>1</sup>
	Невідомо	Контактний дерматит <sup>1</sup>

	Невідомо	Висип <sup>1</sup>
З боку нирок та сечовидільної системи	Невідомо	Підвищений рівень креатиніну в крові
	Невідомо	Зниження рівня сечовини в крові
Загальні розлади та місцеві реакції на препарат	Невідомо	Злоякісна гіпертермія <sup>2</sup>
	Невідомо	Дискомфорт в області грудної клітини <sup>1</sup>
	Невідомо	Озноб
Лабораторні дослідження	Невідомо	Підвищення рівня лейкоцитів у крові <sup>1</sup>
	Невідомо	Підвищення рівня печінкових ферментів <sup>2</sup>
	Невідомо	Підвищений рівень фторидів <sup>1</sup>
	Невідомо	Ненормальна електроенцефалограма
	Невідомо	Зниження рівня холестерину в крові <sup>1</sup>
	Невідомо	Зниження рівня лужної фосфатази в крові <sup>1</sup>
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Невідомо	Міоглобінурія
	Невідомо	Рабдоміоліз

<sup>1</sup>Див. розділ «Побічні реакції».

<sup>2</sup>Див. розділ «Особливості застосування».

<sup>3</sup>У пацієнток, які проходять процедуру штучного переривання вагітності.

<sup>4</sup>Може спричинити незначне зниження інтелектуальної функції протягом 2-4 днів після анестезії.

<sup>5</sup>Незначні зміни настрою та симптомів можуть тривати до 6 днів.

#### *Опис окремих побічних реакцій*

Спостерігалось тимчасове підвищення рівня білірубіну в крові, глюкози та креатиніну в сироватці крові зі зниженням азоту сечовини крові (Blood urea nitrogen, BUN), холестерину в сироватці крові та лужної фосфатази. Як і у випадку з іншими загальними анестетиками, спостерігалось тимчасове підвищення рівня лейкоцитів крові навіть у разі відсутності хірургічного стресу.

Повідомляли про рідкісні випадки гіперчутливості (включаючи контактний дерматит, висип, задишка, хрипи, дискомфорт у грудях, набряк обличчя або анафілактична реакція), особливо у зв'язку з тривалим професійним впливом інгаляційних анестетиків, включаючи ізофлуран. Ці реакції були підтвержені клінічними випробуваннями (наприклад, провокативна проба за допомогою метахоліну). Однак етіологія анафілактичних реакцій, що виникають під час впливу інгаляційного анестетика, незрозуміла через вплив багатьох супутніх препаратів, багато з яких, як відомо, спричиняють такі реакції. Мінімально підвищений рівень неорганічного фтору в сироватці крові виникає під час і після анестезії ізофлураном внаслідок біологічного розкладу агента.

Малоймовірно, що низькі рівні неорганічного фтору в сироватці крові (середнє значення 4,4 мкмоль/л в одному дослідженні), про які повідомляли, можуть спричинити ниркову токсичність, оскільки вони значно нижчі за запропоновані граничні рівні токсичності для нирок.

#### *Діти*

Застосування інгаляційних анестетиків рідко було пов'язано з підвищенням рівня калію в сироватці крові, що призводило до серцевої аритмії і летальних наслідків у дітей у післяопераційному періоді.

Під час індукції анестезії слиновиділення і трахеобронхіальна секреція можуть збільшуватися, що може бути причиною ларингоспазму.

*Інші особливі групи пацієнтів*

*Нервово-м'язові захворювання*

Застосування інгаляційних анестетиків було пов'язано з рідкісним підвищенням рівня калію в сироватці крові, що призводило до серцевих аритмій та летальних наслідків у педіатричних пацієнтів протягом післяопераційного періоду. Пацієнти з прихованими, а також явними нервово-м'язовими захворюваннями, зокрема м'язовою дистрофією Дюшена виявляються найбільш вразливими. Рекомендується раннє та агресивне втручання для лікування гіперкаліємії та стійких аритмій і подальша оцінка прихованих нервово-м'язових захворювань.

*Пацієнти літнього віку*

Зазвичай для підтримки хірургічної анестезії у пацієнтів літнього віку необхідні менші концентрації ізофлурану.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 100 мл або 250 мл препарату у флаконі. По 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Пірамал Фарма Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Сі.Нос. 7-70, 70/1 та 70/2, Дігвал Віледж, Кохір Мандал, Сангаредді, Телангана 502321, Індія (ІНД).