

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AEflurane (isoflurane)

АЕфлан (изофлуран)

ОДОБРЕН

ДАТА 6795 / 02.02.2010

71-26026030

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка от 100ml и 250 ml АЕflurane съдържа съответно 100ml и 250 ml изофлуран (isoflurane).

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Течност за инхалация с пара

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Isoflurane е бързо изпаряващ се халогенен анестетик, предназначен за въвеждане и поддържане на обща инхалационна анестезия.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**Начин на приложение:** За да се поддържа и контролира прецизна концентрация на isoflurane, се използват изпарители, които са специфично калибрирани за isoflurane.

**Премедикация:** Премедикацията трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди на пациента. Използването на атропин е по преценка на анестезиолога.

#### **Въвеждане в анестезия:**

Когато isoflurane се използва за въвеждане в анестезия, се препоръчва начална концентрация от 0.5%. Концентрации от 1.3 – 3.0 % обичайно осигуряват хирургическа анестезия в рамките на 7 до 10 минути.

Препоръчително е да се прилага краткодействащ барбитурат или друг медикамент като propofol, etomidate или midazolam с цел да се избегне появата на кашлица или ларингоспазъм, което може да се очаква когато въвеждането в анестезия се осъществява само с isoflurane или в комбинация с кислород или смес от кислород и азотен окис.

#### **Поддържане на анестезия:**

По време на хирургическа операция анестезията може да бъде поддържана като се използва концентрация от 0.5 – 2.5 % на isoflurane с едновременно приложение на азотен окис и кислород.

По-висока концентрация от 1.0 – 3.5% на isoflurane е необходима, когато isoflurane се прилага в комбинация с чист кислород.



Минимална алвеоларна концентрация ( MAC ) на isoflurane при човека:

Възраст ( в години )	O <sub>2</sub> – 100%	O <sub>2</sub> + N <sub>2</sub> O (60%)
Новородени	1.60	-
1 – 6 месеца	1.87	-
7 – 11 месеца	1.80	-
1 – 2 години	1.60	-
3 – 5 години	1.62	-
6 – 10 години	1.40	0.58
10 – 15 години	1.16	0.53

Възраст ( години )	O <sub>2</sub> – 100%	O <sub>2</sub> + N <sub>2</sub> O (70%)
26 ± 4	1.28	0.56
44 ± 7	1.15	0.50
64 ± 5	1.05	0.37

Ако газовата смес е 50% кислород и 50 % азотен окис, стойността на минималната алвеоларната концентрация на isoflurane е приблизително 0.65% v/v.

#### Извеждане от анестезия:

Концентрацията на isoflurane трябва да бъде редуцирана до 0.5% в края на хирургическата операция или до 0% по време на затваряне на оперативната рана, за да се осигури бързо и навременно извеждане от анестезия.

След спиране на подаването на анестетика, дихателните пътища на пациента трябва да бъдат вентилирани няколко пъти със 100 % кислород до пълното събуждане.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към халогенни анестетици
- Пациенти с анамнеза за малигнена хипертермия или известно или подозирано предразположение за развитие на малигнена хипертермия
- Пациенти с чернодробна дисфункция, жълтеница или неизяснен фебрилитет, левкоцитоза или еозинофилия във връзка с предшестващо приложение на халогенен анестетик
- Нелекувана кардиоциркулаторна декомпенсация

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Isoflurane може да бъде прилаган само от лекар със специалност анестезиология използвайки изпарители, които са специфично калибрирани за този продукт. Задължително е да се поддържат свободни и проходими дихателните пътища за асистирано дишане, подаване на кислород и циркулаторна реанимация. Със задълбочаване на анестезията се повишават хипотонията и дихателната депресия. Действието на isoflurane се потенцира от наркотични и други седативни лекарства. Както другите халогенни анестетици, така и isoflurane може да причини обостряне на чернодробно възпаление при пациенти, които имат чувствителност към халогенните анестетици.

Цироза, вирусен хепатит или друго предшестващо чернодробно заболяване могат да бъдат причина за избор на друг анестетик, различен от халогенните анестетици.

Недостатък е опитът относно приложението при повторна анестезия, за да могат да бъдат дадени точни препоръки. Както при всички халогенни анестетици, повторната



анестезия в рамките на кратък период от време трябва да бъде предприемана с повишено внимание.

Isoflurane е дълбок дихателен депресант, чийто ефект се усилва от премедикация с наркотични лекарствени продукти или конкурентно приложение на дихателни депресанти.

При пациенти с заболявания като Myasthenia gravis може да бъде наблюдавано засилване на невромускулната слабост. Isoflurane трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.

Препоръчително е при неврихирургични пациенти вентилацията да бъде контролирана: церебралният кръвен поток остава непроменен по време на лека анестезия, но има тенденция да се увеличава по време на по-дълбока анестезия. Повишаване на извънчерепното налягане може да бъде предотвратено или отстранено чрез хипервентилиране на пациента преди или по време на анестезия.

Приложението на isoflurane при пациенти с хиповолемия, хипотензия и понижено общо състояние не е обстойно проучвано. Както при другите инхалаторни анестетици, при тези пациенти се препоръчва използване на по-ниска концентрация.

Isoflurane трябва да се прилага внимателно при пациенти, които биха могли да развият бронхоконстрикция, тъй като може да настъпи бронхоспазм.

Isoflurane може да предизвика коронарна вазодилатация на ниво артериоли при селектирани животински модели; продуктът вероятно е коронарен дилататор и при човека. За isoflurane, подобно на някои други коронарни артериоларни дилататори, е установено, че може да пренасочва кръвта от колатерално зависимия миокард към нормално перфузираните области при животински модел ("coronary steal" или коронарно откраждане). Клиничните проучвания до днешна дата, оценяващи миокардната исхемия, инфаркта и смъртността като параметри за изхода от лечението, не са установили дали способността на isoflurane да предизвика коронарна артериоларна дилатация е свързана с миокардно откраждане или миокардна исхемия при пациенти с коронарна болест на сърцето.

Изхождайки от факта, че isoflurane действа иритативно на мукозните мембрани, е трудно продуктът да бъде използван когато инхалационната анестезия се прилага през маска. По време на въвеждане в анестезия при деца се отделя повече слюнка и има повишена трахеобронхиална секреция, и това може да бъде причина за настъпване на ларингоспазм.

При случаите с пациентки, които са прекарвали индуциран аборт, се установява повишена загуба на кръв.

Информацията, с която се разполага, е недостатъчна за да бъде препоръчана употребата на продукта при бременност или акушерски интервенции освен при Цезарово сечение.

Наблюдавани са транзиторно увеличаване в ретенцията на бромсулфталеин (bromsulphthalein), кръвната глюкоза и серумния креатинин, съпроводено с намаляване нивото на серумната урея, серумния холестерол и алкалната фосфатаза.

При пациентите със свръхчувствителност, анестезията с isoflurane може да предизвика малигнена хипертермия.



#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на isoflurane и следните лекарствени продукти изисква стриктен контрол и проследяване на клиничните и биологични параметри на пациента.

##### **Противопоказани комбинации:**

- Неселективни моноаминоксидазни инхибитори (MAOI): риск от криза по време на хирургическата операция. Лечението трябва да бъде прекратено 15 дни преди планираната операция.

##### **Нежелателни комбинации:**

- Бета-симпатикомиметици (isoprenaline) и алфа- и бета-симпатикомиметици (epinephrine или adrenaline; norepinephrine или noradrenaline): риск от сериозна вентрикуларна аритмия.

##### **Комбинации, изискващи предпазни мерки при използването им:**

- Бета-блокери: риск от блокиране на кардиоваскуларния компенсаторен механизъм, в резултат на което се интензифицират негативните инотропни ефекти. По принцип, която и схема на лечение с бета-блокери да се прилага, не е необходимо тя да бъде прекратявана, като трябва и да се избягва рязко редуциране на дозата.
- Isoniazid: риск от потенциране на хепатотоксичния ефект, с повишено образуване на токсични метаболити на isoniazid. Лечението с isoniazid трябва да бъде прекратено една седмица преди операцията и не трябва да бъде подновявано до 15 дни след нея.
- Epinephrine прилаган като локален хемостатик чрез подкожни или гингивални инжекции: риск от сериозна вентрикуларна аритмия като последица от ускорен съдечен ритъм, въпреки че миокардната сензитивност по отношение на epinephrine е по-ниска при приложението на isoflurane, отколкото на други халогенни анестетици. Поради това, дозировката трябва да бъде ограничена до, например 0.1mg epinephrine за 10 минути или 0.3 mg за един час при възрастни.
- Непряко действащите симпатикомиметици (амфетамини и техните производни: психостимуланти, подтискащи апетита продукти, ефедрин и производните му): риск от интраоперативно или периоперативно покачване на кръвното налягане. При планирана хирургична интервенция е препоръчително спиране на приложението на тези продукти няколко дни преди операцията.
- Калциеви антагонисти: isoflurane може да доведе до значителна хипотензия при пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, особено с производни на дихидропиридина.

В повечето от случаите, когато лечението с някакъв лекарствен продукт е наложително, няма основание то да бъде прекъсвано преди общата анестезия. Достатъчно и важно е анестезиологът да бъде информиран за неговото провеждане.

- Мускулни релаксанти: действието на често използваните мускулни релаксанти се потенцира от isoflurane. Препоръчва се в тези случаи да се прилага приблизително една трета до една втора от обичайната доза на тези продукти. Изчезването на мионевралния ефект отнема по-дълго време с isoflurane, отколкото с други конвенционални анестетици. Неостигминът притежава ефекта на деполаризиращите релаксанти, но няма ефект върху релаксиращото действие на самия isoflurane.



- Опиоидни аналгетици, бензодиазепини и други седативи: при пациенти приемащи опиати, бензодиазепини и други седативи се препоръчва намаляване на необходимата доза на isoflurane. Като допълнение, съпътстващия азотен окис намалява стойностите на MAC. Тъй като опиатите може да причинят респираторна депресия, трябва да се вземат предпазни мерки при използването им едновременно с isoflurane.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за употребата на isoflurane при бременни жени за оценка на възможните увреждания. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни за оценка на възможните увреждания. Изхождайки от факта, че все още използването на isoflurane при бременни жени не е утвърдено като безопасно, употребата на този продукт при бременни жени трябва да бъде с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението риск - полза за фетуса/новороденото дете.

Информацията, с която се разполага, е недостатъчна за да бъде препоръчана употребата на продукта при бременност или акушерски интервенции освен при Цезарово сечение.

Кърмене не трябва да се разрешава за период от 12 - 24 часа след приключване на анестезията.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

След анестезия с isoflurane пациентът не трябва да шофира или да работи с машини за период от 24 часа. Пациентът би могъл да бъде изпратен в къщи, но само с придружител и не трябва да консумира никакъв алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Чести (>1/100)**

*Кръв:* Левкоцитоза

*Кръвообращение:* Аритмия, хипотензия

*Метаболизъм:* Увеличение на стойностите на серумната глюкоза и серумния креатинин. Понижаване на стойностите на серумния холестерол и алкална фосфатаза. Увеличена задръжка на bromosulfophtalein.

*Респираторни:* Дихателна депресия, кашлица.

*Други:* Втрисане

##### **Нечести (<1/100->1/1000)**

*Гастроинтестинални:* Гадене, повръщане.

##### **Редки (<1/1000->1/10,000)**

*Гастроинтестинални:* Постоперативен илеус.

*Черен дроб:* Чернодробно увреждане, жълтеница, хепатит.

*Метаболизъм:* Малигна хипертермия.

*Респираторни:* Ларингоспазм, бронхоспазм.

##### **Много редки (<1/10,000)**

*Черен дроб:* Чернодробна некроза.

*Метаболизъм:* Карбоксиемоглобинемия

#### **4.9 Предозиране**

##### **Симптоми и лечение при предозиране**



Симптомите на предозирането на isoflurane са подобни на тези при другите летливи анестетици: сърдечна и/или дихателна депресия при пациенти на спонтанно дишане и хипотензия при пациенти на асистирано дишане, при които хиперкапнеята и хипоксията може да възникнат само на по-късен етап.

При възникване на някой от симптомите на предозиране трябва да се предприемат следните мерки: спиране приложението на isoflurane, проверяване проходимостта на дихателните пътища и в зависимост от обстоятелствата, продължаване на асистираното или контролирано дишане, използвайки чист кислород. Поддържане на хемодинамичните показатели.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Isoflurane е от групата на халогеннираните метилетил етери, който се прилага инхалаторно и води до дозозависима, обратима загуба на съзнанието и на усещането за болка, подтискане на съзнателната двигателна активност, промяна на рефлексите и подтискане на респираторната и сърдечносъдовата система.

Приложението на isoflurane води до умерено повишаване на саливацията и бронхиалната секреция. Фарингеалните и ларингелани рефлексии отслабват бързо, което позволява лесна ендотрахеална интубация. Дишането се подтиска дозозависимо. Тидаловият обем се понижава, а дихателната честота остава непроменена или слабо се повишава. Артериалното налягане се понижава слабо по време на периода на въвеждане, но често се възстановява до нормални стойности по време на хирургичното стимулиране. Задълбочаването на анестезията води съответно до понижаване на артериалното налягане. Сърдечната честота остава стабилна или се увеличава слабо и по-специално без брадикардия. Isoflurane води до дозозависима мускулна релаксация. При необходимост от пълна мускулна релаксация се препоръчва прилагането на минимални дози мускулен релаксант вместо дълбока анестезия с isoflurane. Фармакологичният ефект на инхалираната концентрация isoflurane е дозозависим.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### **Обща характеристика**

Isoflurane е метилетил етер, халогениран с хлориди и флуориди. Коефициентът на насищане с газ при isoflurane е 1.4. Фармакокинетичните свойства в периода на насищане и елиминиране са свързани с разтворимостта в кръвта и тъканите.

Isoflurane се метаболизира в минимална степен в организма в сравнение с другите халогенни анестетици. Средно около 95% от isoflurane се отделя с издишвания въздух; 0.2% от isoflurane, който е постъпил в организма, се метаболизира. Основният метаболит е трифлуорооцетна киселина (trifluoroacetic acid). Средното плазмено ниво на неорганичен флуорид при пациенти, при които е приложена анестезия с isoflurane, е между 3 и 4  $\mu\text{mol/l}$ .

#### **Характеристика при пациенти**

МАК намалява с увеличаване на възрастта. Намаление на дозата се препоръчва при хиповолемия, хипотензия и пациенти с понижено общо състояние, както е представено в раздел *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба* (виж 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма специални данни.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Не съдържа помощни вещества.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност е 5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

AЕtane се предлага в бутилки от тъмно стъкло от 100 ml и 250 ml с винтови запушалки направени от един от двата материала phenolic resin или полипропилен.

### **6.6. Инструкции за употреба**

Isoflurane може да бъде прилаган само от лекар със специалност анестезиология използвайки изпарители, които са специфично калибрани за този продукт.

Isoflurane, подобно на други инхалаторни анестетици, може да взаимодейства със съдържащите въглероден двуокис (CO<sub>2</sub>) абсорбенти, отделяйки въглероден монооксид, което може да повиши стойностите на карбоксихемоглобина при някои пациенти. Описаните случаи показват, че barium hydroxide lime и soda lime се изсушават при продължително (многочасово в продължение на дни) преминаване на чисти газове през CO<sub>2</sub> абсорбен и с висока скорост. При съмнение, че CO<sub>2</sub> абсорбент е изсушен, той трябва да бъде сменен преди приложението на isoflurane.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.**

Baxter d.o.o.

Zelezna cesta 18

1000 Ljubljana, Словения

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛСАХМ.**

20020030/08.08.2007

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ.**

08.01.2002

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.**

Април 2003

