

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

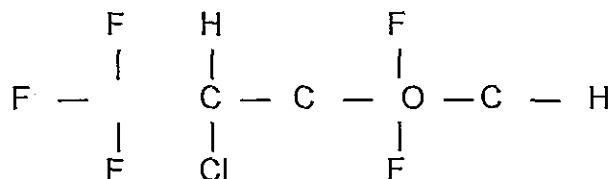
TERRELL™
ТЕРРЕЛ

2. Качествен и количествен състав

2.1 Качествен състав

TERRELL™ (Isoflurane, USP) е >99.9% 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether.

Структурната му формула е:



Молекулната формула е CHF₂OCClHC F₃.

2.2 Количествен състав

Всеки ml TERRELL™ (Isoflurane, USP) съдържа поне .999 ml 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether.

2.3 Обща информация

Молекулна маса	184.5
Температура на кипене при 760 mm Hg	48.5°C
Коефициент на пречупване n ²⁰ _D	1.2990-1.3005
Специфично тегло 25°/25°C	1.496
Парно налягане mm Hg**	20°C 238
	25°C 295
	30°C 367
	35°C 450

** Формула за изчисляване на парното налягане:

$$\log_{10} P_{\text{VAP}} = A + B/T \text{ където: } \begin{array}{l} A = 8.056 \\ B = 1664.58 \\ T = ^\circ\text{C} + 273.16 \text{ (Kelvin)} \end{array}$$

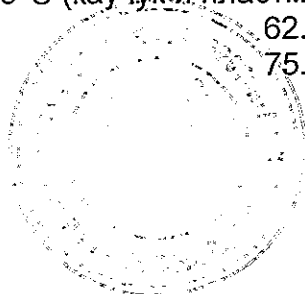
Коефициенти на разпределение при 37°C

Вода / газ	0.61
Кръв / газ	1.43
Масло / газ	90.8

Коефициенти на разпределение при 25°C (каучук и пластмаса) :

Проводим каучук / газ	62.0
Бутилов каучук / газ	75.0

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12572/07-03-06	
683/11.10.05	<i>Миле</i>



Поливинил хлорид / газ	110.0
Полиетилен / газ	~2.0
Полиуретан / газ	~1.4
Полиолефин / газ	~1.1
Бутилов ацетат / газ	~2.0
Чистота, определена чрез газова хроматография	>99.9%
Възпламеняемост при кислород и азотен двуокис при 9 Джаула / сек. при 23°C	невъзпламеним
Възпламеняемост при кислород и азотен двуокис при 900 Джаула / сек. при 23°C	невъзпламеним в анестетични концентрации

3. Лекарствена форма

TERRELL™ е инхалационен анестетик, представляващ стабилна, безцветна течност, без добавки или химични стабилизатори, която се прилага чрез изпаряване. TERRELL™ има в известна степен остра миризма на етер.

4. Клинични данни

4.1 Показания

TERRELL™ (Isoflurane, USP) може да се използва за въвеждане и поддържане на обща анестезия.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Премедикацията трябва да се подбира в зависимост от индивидуалната нужда на всеки пациент, като се отчита, че секрецията се стимулира слабо от TERRELL™, както и че сърдечната честота се увеличава. Употребата на антихолинергичен продукт е въпрос на избор.

Концентрацията на TERRELL™ доставяна от изпарителя по време на анестезия, трябва да е известна. Това може да се постигне чрез:

1. изпарител, калибриран специално за Isoflurane
2. изпарител, през който се доставят наситени пари, които след това се разреждат. Доставяната концентрация от такъв изпарител може да се изчисли по формулата:

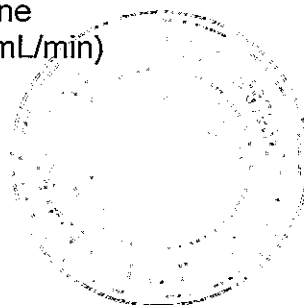
$$\% \text{ Isoflurane} = \frac{100 P_V F_V}{F_T (P_A - P_V)}$$

Където P_A = Атмосферно налягане

P_V = Налягане на парите на Isoflurane

F_V = Газов поток през изпарителя (mL/min)

F_T = Общ газов поток (mL/min)



TERRELL™ не съдържа стабилизатори. Продуктът не съдържа нищо, което да повлияе калибрирането или работата на тези изпарители.

Въвеждането с TERRELL™ в комбинация с кислород или кислород-азотен окис смеси, може да доведе до кашлица, недостиг на въздух или ларингоспазъм. Всичко това може да се избегне, като се използва хипнотична доза на свръх кратко действащ барбитурат. Вдишани концентрации от 1.5 до 3.0 % Isoflurane обикновено довеждат до хирургична анестезия за 7 до 10 минути.

Хирургични нива на анестезия могат да се постигнат с концентрации от 1.0 до 2.5 % в комбинация с азотен окис. Допълнително може да са необходими 0.5 до 1.0 %, когато TERRELL™ се подава само в комбинация с кислород. Ако е необходима релаксация, то могат да се използват допълнителни дози миорелаксанти.

Нивото на кръвното налягане по време на поддържане на анестезия е обратнопропорционално на концентрацията на Isoflurane при отсъствие на други усложняващи фактори. Допълнителен спад може да се дължи на дълбочината на анестезията и в този случай може да се коригира чрез намаляването ѝ.

4.3 *Противопоказания*

Известна свръхчувствителност към Isoflurane или други халогенирани агенти.

Известна или подозирана генетична склонност към малигна хипертермия.

Пациенти, при които при предходно приложение на халогенен анестетик е възникнала чернодробна дисфункция, жълтеница или треска с неясна причина, анемия еозинофилия или левкоцитоза.

4.4 *Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба*

Предупреждения

Тъй като нивата на анестезия могат да се променят лесно и бързо, трябва да се прилагат само такива изпарители, които подават предсказуеми концентрации. Хипотонията и дихателната депресия се увеличават със задълбочаването на анестезията.

Увеличена кръвозагуба, сравнима с тази при халотана, се наблюдава при пациентки, подложени на аборт.

Isoflurane подчертано увеличава мозъчния кръвен ток при по-дълбоки нива на анестезия. Може да се получи преходно покачване на налягането на ликвора, което е напълно обратимо при хипервентилация.

Не е налична достатъчно информация относно приложението на Isoflurane в сферата на акушерската анестезия.

Общи предупреждения



Както всички мощни общи анестетици, така и TERRELL™ трябва да се прилага при наличие на адекватно оборудване и от лекари, познаващи фармакологията на лекарствения продукт и квалифицирани в работа с пациенти под анестезия.

При пациенти с коронарно артериално заболяване е важно поддържането на нормална хемодинамика.

Реакциите на свръхчувствителност към халогенни анестетици обичайно се проявяват с нарушена чернодробна функция, иктер и фатална чернодробна некроза. Ето защо всяка цироза, вирусен хепатит или друго налично чернодробно заболяване са основателни причини употребата на халогенен анестетик да бъде избегната.

Isoflurane следва да се прилага с внимание при пациенти с миастения гравис, поради възможността да предизвиква дихателна депресия. Той също така подчертано потенциира действието на недеполяриращите невромускулни блокери като atracurium.

Повторна анестезия в кратък период от време следва да се провежда с повишено внимание, тъй като не е налице достатъчна информация за приложението на анестетика при тези обстоятелства.

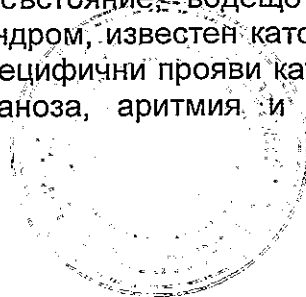
Isoflurane дразни мукозните мембрани и може да предизвика повишена трахеобронхиална секреция и слюноотделяне, което от своя страна да доведе до ларингоспазъм по време на въвеждане в анестезия при деца.

Анестетикът трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с травма на главата или налично повишено интракраниално налягане, поради възможността му да предизвиква повишен церебрален кръвен ток.

TERRELL™ като някои други инхалационни анестетици може да реагира с абсорбенти на въглероден двуокис, като се получава въглероден монооксид, което може да доведе до увеличени нива на карбоксиемоглобин при някои пациенти. Отделни съобщения предполагат, че бариевохидроокисната и натриевата вар се пресушават при пропускане на пресни газове през абсорберите на въглероден двуокис при високи нива на потока в продължение на много часове или дни. Ако клиницистът има съмнение за пресушаване на абсорбатора, то той трябва да се отстрани преди да се приложи TERRELL™.

Малигнена хипертермия

При чувствителни индивиди анестезията с Isoflurane може да отключи скелетномускулно хиперметаболично състояние, водещо до висока потребност от кислород и клиничен синдром, известен като малигнена хипертермия. Синдромът включва неспецифични прояви като мускулна ригидност, тахикардия, тахипнея, цианоза, аритмия и нестабилно



кръвно налягане. (Трябва да се има предвид също, че много от тези неспецифични прояви могат да възникнат при лека анестезия, остра хипоксия, др.) Увеличеният цялостен метаболизъм може да доведе до повишаване на температурата (която може рязко да се увеличи по-рано или след това, но рядко се явява като първи белег) и увеличен разход на абсорбиращата въглеродния двуокис система. Може да се намалят парциалното налягане на кислорода и рН – то и да се появят хиперкалемия и недостиг на основи. Лечението включва прекратяване на отключващите агенти, прилагане на дантролен натрий интравенозно и провеждане на поддържаща терапия. Такава терапия включва разнообразни мерки за възстановяване на нормалната телесна температура, респираторна и циркулаторна поддръжка, корекция на водно- солевия баланс. На по- късен етап може да възникне бъбречна недостатъчност, ако е възможно да се поддържа диурезата.

4.5 Лекарствени взаимодействия

Лабораторни тестове

Наблюдават се преходни покачвания в BSP, кръвната глюкоза и серумния креатинин с намаляване на BUN, серумния холестерол и алкалните фосфати.

Лекарствени взаимодействия

TERRELL™ потенциира ефекта на мускулните релаксанти, най- вече недеполяризиращите мускулни релаксанти, а MAC (минималната алвеоларна концентрация) се намалява едновременно при приложение на диазотен окис (Виж 5.1)

АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антипсихотици: увеличен хипотензивен ефект.

Антиаритмични лекарствени продукти: налице е повишен риск от развитие на атропин резистентна брадикардия и хипотония при амиодарон.

Антибактериални лекарствени продукти: възможност за потенциране на хепатотоксичността на изониазид поради образуване на токсични метаболити на изониазида, поради което следва приемът му да се прекрати 1 седмица преди оперативната намеса и да не се започва лечение до 15-ия ден след това.

Аминогликозидите, клиндамицимът и полимиксин Б увеличават невромускулния блок, получен от Isoflurane.

Антидепресанти: възможен риск от аритмии и хипотония при трицикличните антидепресанти

Антипсихотици: увеличен хипотензивен ефект.

Анксиолитици и хипнотици: увеличен седативен ефект



Бензодиазепини: увеличена седация, което изисква по-ниска доза Isoflurane.

4.6 *Бременност и кърмене*

Не е налична достатъчно информация относно безопасността на употребата на продукта по време на бременност. Не е известно, дали този лекарствен продукт се екскретира с кърмата. Поради това че много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, прилагането на TERRELL™ при кърмачки трябва да става внимателно. Препоръчва се кърменето да се избягва в рамките на 12 часа след преустановяване на анестезията.

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

TERRELL™ както другите общи анестетици може да предизвика слабо намаляване на интелектуалната функция за 2-3 дни след анестезията. Както е и при останалите анестетици малки промени в настроението и симптомите може да са налице в продължение на няколко дни след анестезия.

4.8 *Нежелани лекарствени реакции*

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при приложението на Isoflurane като цяло са дозозависимо удължаване на фармакофизиологичните ефекти и включват дихателна депресия, хипотония и аритмия.

Възможна е тахикардия, водеща до потенциално сериозни вентрикуларни аритмии, които се задълбочават при наличието на хиперкапния.

Isoflurane сенсibiliзира миокарда към катехоламини. Може да предизвика "коронарен феномен на открадване" при пациенти с тежка ИБС.

В постоперативния период са били наблюдавани треперене, гадене, повръщане, тремор и илеус.

Както при всички останали общи анестетици, са били наблюдавани преходни покачвания в броя на белите кръвни клетки, дори и при отсъствие на хирургичен стрес. Виж 4.4 за информация относно малигна хипертермия.

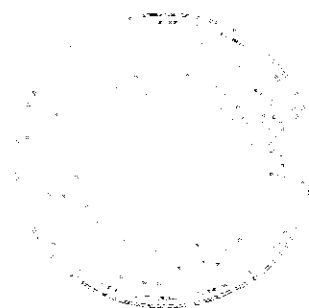
4.9 *Предозиране*

В случай на предозиране или при съмнение за такова, трябва да се предприеме следното:

Прекратете приложението на лекарствения продукт, осигурете чисти дихателни пътища и започнете асистирано или контролирано вентилиране с чист кислород.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства



TERRELL™ е инхалационен анестетик. Минималната алвеоларна концентрация (MAC) е както следва:

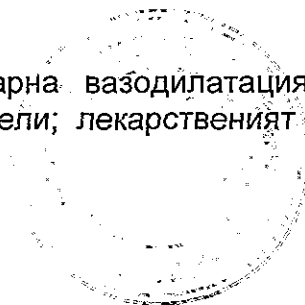
<u>Възраст</u>	<u>Кислород 100%</u>	<u>N₂O 70%</u>
26 ± 4	1.28	0.56
44 ± 7	1.15	0.50
64 ± 5	1.05	0.37

Въвеждането и възстановяването от анестезията с Isoflurane е бързо. Isoflurane е с умерено остра миризма, което ограничава увода, въпреки че прекомерна саливация или трахеобронхиална секреция не се стимулира. Фарингеалните и ларингеални рефлексии бързо отслабват. Нивата на анестезия с Isoflurane могат да се сменят бързо. Isoflurane е дълбок дихателен депресант. **НЕПОСРЕДСТВЕНО ТРЯБВА ДА СЕ МОНИТОРИРА СПОНТАННОТО ДИШАНЕ И АКО СЕ НАЛАГА ДА СЕ ЗАПОЧНЕ КОМАНДНО.** С нарастване на дозата анестетик дихателният обем намалява, а дихателната честота остава непроменена. Дори при по-дълбоки нива на анестезия, депресията е частично обратима при хирургична стимулация.

Кръвното налягане се понижава при въвеждане в анестезия, но при хирургична стимулация се нормализира. Със задълбочаване на анестезията съответно спада кръвното налягане. Азотният двуокис намалява необходимото за достигане на желаното ниво на анестезия вдишано количество Isoflurane и може да намали артериалната хипотония, наблюдавана при Isoflurane, прилаган самостоятелно. Сърдечният ритъм остава забележително стабилен. С контролирано дишане и нормално парциално налягане на въглеродния двуокис, сърдечният минутен обем се поддържа постоянен, независимо от задълбочаващото се ниво на анестезия, основно чрез повишаване на сърдечната честота, което компенсира намаления ударен обем. При спонтанно дишане резултатната хиперкапния по време на анестезия с Isoflurane може да повиши сърдечната честота и минутния обем над нивата на събуждане. Isoflurane не сенсibiliзира миокарда към екзогенно приложения епинефрин при кучета. Ограничени данни сочат, че подкожното инжектиране на 0.25 mg of epinephrine (50 mL от 1:200,000 разтвор) не води до увеличаване на вентрикуларните аритмии при пациенти, анестезирани с Isoflurane.

Мускулната релаксация често е адекватна за интраабдоминални операции при нормални нива на анестезия. Пълна мускулна релаксация може да се постигне с малки дози мускулни релаксанти. **ВСИЧКИ ОБИЧАЙНО ПРИЛАГАНИ МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ СА ПОДЧЕРТАНО ПОТЕНЦИИРАНИ ОТ ISOFLURANE, КАТО ЕФЕКТЪТ Е ПО-СИЛЕН ПРИ НЕДЕПОЛЯРИЗИРАЩИТЕ.** Neostigmine противодейства на недеполяризиращите мускулни релаксанти в присъствие на Isoflurane. Всички обичайно използвани мускулни релаксанти са съвместими с Isoflurane.

Isoflurane може да предизвика коронарна вазодилатация на ниво артериоли в подбрани животински модели; лекарственият продукт е



вероятно коронарен дилататор и при човека. Isoflurane подобно на някои други дилататори на коронарни артериоли е показал способността да пренасочва кръвта от колатерално зависимия миокард към области с нормална перфузия в животински модели. Клиничните проучвания, оценяващи исхемията на миокарда, инфаркта и смъртта като изходни параметри не са установили, дали способността за дилатация на коронарните артериоли на Isoflurane е свързана с коронарното намаляване на кръвния ток или исхемията на миокарда при пациенти с коронарно артериално заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Isoflurane претърпява минимална биотрансформация при човека. В постоперативния период само 0.17 % от поетия Isoflurane може да се възстанови като метаболит в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасността

Swiss ICR мишки са получавали Isoflurane за да се определи, дали подобна експозиция би могла да индуцира неоплазия. Isoflurane е подаван при $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{8}$ и $\frac{1}{32}$ MAC за четири in-utero експозиции и за 24 експозиции при кутрета по време на първите девет седмици от раждането. Мишките са били убити на възраст от 15 месеца. Честотата на поява на тумори при тях е същата, каквато е и при контролната група, които са били третирани с други газове, но не и анестетици.

Бременност, тератогенен ефект, бременност категория C

Isoflurane е показал евентуален, свързан с анестезията фетотоксичен ефект при мишки. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Isoflurane трябва да се прилага при бременни само ако потенциалната полза оправдава евентуалния риск за плода.

6. Фармацевтични данни

6.1 *Списък на помощните вещества и техните количества*
TERRELLTM не съдържа помощни вещества.

6.2 *Физико-химични несъвместимости*

Isoflurane изложен на 1 N натриев метоксид в метанолов разтвор не консумира алкалии, което показва голяма стабилност към силна основа. В контакт с натриева вар (при нормални температури на манипулация) той не се разгражда и не разяжда алуминия, калая, месинга, медта и желязото.

6.3 *Срок на годност*
5 години

6.4 *Специални условия на съхранение*

Да се съхранява при контролирана стайна температура между 15°C - 30°C.

6.5 *Данни за опаковката*



TERRELL™ се предлага в 100 mL или 250 mL бутилки от тъмно стъкло.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

MINRAD INC., 847 Main Street , Buffalo, NY
USA

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Януари, 2005 г.

