

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕВОФЛУРАН Ю-ФІЛЛ (Sevoflurane U-Fill)

Склад:

- діюча речовина: севофлуран;
- 1 флакон містить 100 % севофлурану.

Лікарська форма. Пари для інгаляцій, рідина.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна, летка рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби для загальної анестезії. Галогеновмісні вуглеводні. Севофлуран. Код АТХ N01A B08.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Інгаляційне застосування лікарського засобу для вступного наркозу спричиняє швидку втрату свідомості, яка швидко відновлюється після закінчення анестезії. Вступний наркоз супроводжується мінімальним збудженням або ознаками подразнення верхніх дихальних шляхів і не спричиняє підвищеної секреції у трахеобронхіальному дереві та стимуляції центральної нервової системи (ЦНС). У дослідженнях у педіатричній практиці (введення в наркоз за допомогою маски) частота виникнення кашлю при застосуванні севофлурану була значно нижчою, ніж при застосуванні галотану. Як і інші засоби для інгаляційного наркозу, севофлуран спричиняє дозозалежне пригнічення дихальної функції та зниження артеріального тиску. У людини адреналін-індукований аритмогенний пороговий рівень севофлурану відповідає такому ж рівню ізофлурану та перевищує пороговий рівень галотану.

Севофлуран діє мінімально на внутрішньочерепний тиск та не зменшує реакцію на CO₂.

Севофлуран не має клінічно значущого впливу на функцію печінки або нирок і не спричиняє підсилення ниркової та печінкової недостатності. Севофлуран не впливає на концентраційну функцію нирок навіть при тривалому наркозі (приблизно до 9 годин).

Фармакокінетика.

У результаті слабкої розчинності севофлурану в крові концентрація в альвеолах швидко зростає після введення і швидко знижується після припинення введення анестезуючого засобу.

Швидке та екстенсивне виведення севофлурану легеньми сприяє мінімізації кількості анестезуючого засобу, яка може метаболізуватися. У людей < 5 % абсорбованого севофлурану метаболізується за допомогою цитохрому P450 (CYP) 2E1, у результаті чого утворюється гексафторізопропанол (ГФІП) зі звільненням неорганічного фториду та вуглекислого газу (або одної вуглеводної частини). Потім ГФІП швидко зв'язується з глюкуроновою кислотою та виводиться із сечею. Інших шляхів метаболізму севофлурану не було відзначено. Це єдиний фторований летючий анестетик, що не метаболізується до трифтороцтової кислоти.

Концентрація фторид-іону залежить від тривалості анестезії, концентрації севофлурану та складу суміші для анестезії. Дефторування севофлурану не індукується барбітуратами. Приблизно у 7 % дорослих пацієнтів під час клінічної програми було визначено вміст неорганічних фторидів у концентрації понад 50 мкмоль, але клінічного впливу на ниркову функцію не спостерігалось.

Клінічні дослідження

Дослідження ефективності

Проводили чисельні клінічні дослідження севофлурану в якості анестезуючого засобу за участю дітей та дорослих пацієнтів. Результати досліджень продемонстрували, що севофлуран забезпечує плавну, швидку індукцію, а також швидкий вихід з анестезії.

Застосування севофлурану у дослідженнях асоціювалося з більш швидкою індукцією та більш швидким виходом з анестезії, реакцією на команди, орієнтуванням, ніж у групах порівняння.

Анестезія у дорослих

У дорослих пацієнтів, у яких індукція проводилася за допомогою маски, севофлуран забезпечував плавну і швидку індукційну анестезію. У дослідженнях в амбулаторних та стаціонарних умовах, що включали дорослих пацієнтів (застосовували севофлуран, ізофлуран, енфлуран і пропофол), севофлуран зарекомендував себе як ефективний засіб для підтримки анестезії. Севофлуран проявив себе як адекватний засіб при застосуванні в нейрохірургії, при кесаревому розтині, аорто-коронарному шунтуванні, а також у пацієнтів без серцевих захворювань із ризиком ішемії міокарда.

Анестезія у дітей

У дослідженнях в амбулаторних та стаціонарних умовах, за участю дітей (діти отримували севофлуран та галотан), севофлуран зарекомендував себе як ефективний засіб для індукції та підтримки анестезії. У педіатричних дослідженнях (введення в наркоз за допомогою маски) час індукції був статистично достовірно коротшим, а частота виникнення кашлю була достовірно нижчою при застосуванні севофлурану, ніж при застосуванні галотану.

Дослідження безпеки

Клінічні дослідження, за участю різних популяцій пацієнтів (діти, дорослі, пацієнти літнього віку, пацієнти з нирковою, печінковою недостатністю, з ожирінням, пацієнти, яким проводяться операції шунтування на серці, які отримують аміноглікозиди або метаболічні індуктори, пацієнти, яким проводять повторні хірургічні втручання, пацієнти, котрим проводиться оперативне втручання протягом більш ніж 6 годин), а також результати оцінки лабораторних параметрів [таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, загальний білірубін, креатинін сироватки крові, азот сечовини крові] поряд з показником частоти побічних реакцій (у дослідженнях), пов'язаних з печінковою або нирковою функцією, показали, що севофлуран не спричиняє клінічно значущого ефекту на функцію печінки або нирок і не погіршує існуючу ниркову або печінкову недостатність у пацієнтів досліджуваної популяції (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Дані досліджень також продемонстрували, що не було статистично істотної різниці в кількості пацієнтів, які мали зміни будь-яких клініко-хімічних показників, при застосуванні севофлурану порівняно з іншими інгаляційними анестетиками. Вплив на функцію нирок був зівставний у севофлурану та інших інгаляційних анестетиків, при різних типах контуру анестезії, при різній швидкості подачі анестетика, а також у пацієнтів з концентрацією неорганічних фторидів ≥ 50 мкмоль та < 50 мкмоль. Частота розвитку ниркової дисфункції у порівняльних дослідженнях становила $< 1\%$ як для севофлурану (0,17%), так і для інших інгаляційних анестетиків (0,22% ізофлурану, галотану, енфлурану, пропофолу). Дана частота узгоджується з частотою в загальній хірургічній практиці. У всіх випадках існувала або альтернативна причина, або було обґрунтоване пояснення розвитку ниркової дисфункції.

Діти

У деяких опублікованих дослідженнях, що проводилися за участю дітей, спостерігався когнітивний дефіцит після повторної або тривалої дії анестезуючих засобів на ранніх етапах життя. Ці дослідження мають суттєві обмеження і залишаються незрозумілими, чи виникали ефекти, що спостерігалися, у зв'язку із застосуванням анестезуючих засобів/седативних препаратів, чи у зв'язку з іншими факторами, такими як хірургічне втручання або основне захворювання. Крім того, ці дані не були

підтверджені у пізніше опублікованих реєстраційних дослідженнях. В опублікованих дослідженнях на тваринах, в яких вивчали деякі анестезуючі засоби/седативні препарати, повідомлялося про побічний вплив на розвиток мозку на ранніх етапах життя (див. нижче «Доклінічні дані з безпеки»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Під час клінічних досліджень севофлуран був ефективний і добре переносився при застосуванні в якості основного засобу для підтримки анестезії у пацієнтів з печінковою недостатністю класу А і В за шкалою Чайлда — П'ю. Севофлуран не погіршував існуючу печінкову недостатність. Про побічні реакції з боку печінки, що спостерігалися у постмаркетингових дослідженнях, див. в розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції».

Пацієнти з нирковою недостатністю

Вплив севофлурану оцінювався у пацієнтів з нирковою недостатністю з рівнем креатиніну у сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л). Виходячи з частоти та амплітуди змін концентрації креатиніну, севофлуран не погіршував ниркову функцію.

Фармацевтичні характеристики

Формула для розрахунку тиску насиченої пари: $\text{Log}_{10} P_{\text{пари}} = A + B/T$,

де $A = 8,086$,

$B = -1726,68$,

$T = ^\circ\text{C} + 273,16$ °К (температура за шкалою Кельвіна).

Коефіцієнти розподілу при 37 °С:

вода/газ	0,36
кров/газ	0,63–0,69
оливкова олія/ газ	47,2–53,9
головний мозок/ газ	1,15

Середні коефіцієнти розподілу компонент/газ при 25 °С для полімерів, які використовуються за медичними показаннями:

електропровідна гума	14,0
бутилова гума	7,7
полівінілхлорид	17,4
поліетилен	1,3

Севофлуран – це негорюча, невибухонебезпечна рідина, яка вводиться шляхом інгаляції рідини, що випаровується за допомогою випарника. Севофлуран є хімічно стабільним. При наявності сильних кислот або підвищеної температури помітного хімічного розпаду не відбувається.

Деградація севофлурану

Севофлуран залишається стабільним, якщо його зберігати при нормальному кімнатному освітленні. У присутності сильних кислот або при дії тепла не відзначається помітної деградації. Севофлуран не чинить пошкоджувальної дії на нержавіючу сталь, латунь, алюміній, нікельовану мідь, хромовану мідь або мідно-берилієвий сплав. Хімічна деградація може відбуватися через вплив на анестетик CO₂-абсорбенту анестезіологічного апарату. При використанні свіжих абсорбентів деградація севофлурану мінімальна і продукти деградації не визначаються або нетоксичні. Деградація севофлурану та

подальше утворення продуктів розпаду посилюється при підвищенні температури абсорбенту, висиханні CO₂-абсорбенту (особливо що містить гідроксид калію, наприклад Baralyme®), підвищенні концентрації севофлурану та зниженні потоку свіжого газу. Севофлуран може піддаватися лужному розпаду двома шляхами. Перший шлях відбувається за рахунок втрати фтористоводню з утворенням сполуки А. Другий шлях деградації відбувається тільки при наявності сухого абсорбенту CO₂ та призводить до дисоціації севофлурану до ГФІП та формальдегіду. ГФІП – це неактивна, негенотоксична речовина, що швидко глюкоронізується і виводиться, та за токсичністю порівнюється з севофлураном. Формальдегід наявний при нормальних метаболічних процесах. При використанні з дуже сухим абсорбентом формальдегід може розпадатися до метанолу та форміату. Форміат (залишок мурашиної кислоти) може сприяти утворенню монооксиду вуглецю при високій температурі. Метанол може взаємодіяти зі сполукою А з утворенням сполуки В. Сполука В підлягає подальшій HF-елімінації з утворенням сполук С, D, E. При використанні дуже сухих абсорбентів, особливо таких, що містять гідроксид калію (наприклад, Baralyme®), можливе утворення формальдегіду, метанолу, монооксиду вуглецю, сполуки А та деяких її деградантів, сполук В, С та D.

Деградація кислоти Льюїса

У складі міститься щонайменше 0,3 % води як інгібітора кислоти Льюїса. Інші хімічні стабілізатори не застосовуються.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження на тваринах продемонстрували, що печінкова та ниркова циркуляції добре зберігаються при застосуванні севофлурану.

Севофлуран знижує рівень церебрального метаболізму кисню (CMRO₂) у спосіб, аналогічний тому, що спостерігається при застосуванні ізофлурану. CMRO₂ знижується приблизно на 50 % при концентраціях севофлурану, що наближуються до 2,0 МАК. Дослідження на тваринах продемонстрували, що севофлуран не має значущого впливу на церебральний кровообіг.

У тварин севофлуран суттєво пригнічує електричну активність головного мозку (за даними електроенцефалографії (ЕЕГ)), що можна порівняти з ефектом після застосування рівносильних доз ізофлурану. Немає жодних доказів того, що застосування севофлурану пов'язано з епілептиформною активністю за умов нормокапнії або гіпокапнії. На відміну від енфлурану, спроби виявлення активності ЕЕГ, подібної до епілептичних нападів, під час гіпокапнії за допомогою ритмічних слухових збудників не були успішними.

Сполука А була мінімально нефротоксичною при концентраціях 50–114 ч/млн протягом 3 годин у ряді досліджень на щурах. Токсичність характеризувалася спорадичним некрозом однієї клітини проксимальних канальцевих клітин. Механізм цієї ниркової токсичності у щурів невідомий і його застосовність до людини встановлено не було. Передбачається, що у людини порівняльні граничні межі нефротоксичності, пов'язаної зі сполукою А, будуть дорівнювати 150–200 ч/млн. Концентрації сполуки А, зареєстровані у клінічній практиці, в середньому становлять 19 ч/млн у дорослих (максимум 32 ч/млн) при застосуванні натронного вапна як абсорбенту CO₂.

Опубліковані дослідження, які проводилися на вагітних і ювенільних тваринах, вказують на те, що застосування анестезуючих засобів та седативних препаратів, які блокують рецептори NMDA (N-метил-D-аспартат) та/або посилюють активність ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) протягом періоду швидкого росту мозку або синаптогенезу, можуть призвести до втрати чутливості нейрональних та олігодендроцитарних клітин у мозку, що розвивається, та до змін у синаптичній морфології та нейрогенезі при застосуванні більше ніж протягом 3 годин. Ці дослідження включали анестезуючі засоби різних класів лікарських засобів. Клінічне значення цих неклінічних даних ще з'ясовується (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Індукція та підтримання загальної анестезії у дорослих пацієнтів і дітей при стаціонарних та амбулаторних операціях.

Протипоказання.

Підтверджена або підозрювана підвищена чутливість до севофлурану або до інших галогеновмісних анестетиків (наприклад, наявність в анамнезі порушення функції печінки, зазвичай із підвищенням рівня печінкових ферментів, гарячкою, лейкоцитозом та/або еозинофілією, що виникли з нез'ясованих причин після застосування галогеновмісних анестетиків).

- Підтверджена або підозрювана генетична схильність до злоякісної гіпертермії.
- Якщо протипоказана загальна анестезія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час анестезії севофлураном бета-симпатоміметики, такі як ізопреналін, та альфа- і бета-симпатоміметики, такі як адреналін та норадреналін, необхідно застосовувати з обережністю у зв'язку з потенційним ризиком виникнення шлуночкової аритмії.

Неселективні інгібітори моноаміноксидази (MAO). Існує ризик виникнення кризи під час хірургічного втручання. Як правило, рекомендовано відмінити терапію MAO за 2 тижні до хірургічного втручання.

Севофлуран може призводити до вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які отримують лікування антагоністами кальцієвих каналів, а саме похідними дигідропіридину.

Слід бути обережним під час одночасного застосування антагоністів кальцієвих каналів із засобами для інгаляційної анестезії у зв'язку з ризиком виникнення адитивного негативного інотропного ефекту.

Одночасне застосування сукцинілхоліну та засобів для інгаляційної анестезії зрідка супроводжувалося підвищенням рівня калію в сироватці крові, що призводило до серцевої аритмії та летального наслідку у пацієнтів дитячого віку впродовж післяопераційного періоду.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, після застосування внутрішньовенного анестезуючого засобу, наприклад пропофолу, можуть знадобитися менші концентрації севофлурану.

Севофлуран безпечний і ефективний при призначенні з препаратами, що часто застосовуються в хірургічній практиці, такими як засоби, що діють на центральну нервову систему, вегетативну нервову систему, міорелаксанти, протимікробні препарати, включаючи аміноглікозиди, гормони, синтетичні замінники, деривати крові і серцево-судинні препарати, включаючи епінефрин.

Епінефрин/адреналін. Севофлуран, подібно до ізофлурану, підвищує чутливість міокарда до аритмогенного ефекту адреналіну, що вводиться екзогенно.

Симпатоміметики непрямої дії. При взаємодії севофлурану з симпатоміметиками (амфетамін, ефедрин) існує ризик розвитку гострих гіпертонічних епізодів.

Бета-блокатори. Севофлуран може збільшити негативні інотропні, хронотропні та дромотропні ефекти бета-блокаторів (шляхом блокування серцево-судинних компенсаторних механізмів).

Верапаміл. При одночасному застосуванні верапамілу з севофлураном спостерігалось порушення атріовентрикулярної провідності.

Трава звіробою. У пацієнтів, які протягом тривалого часу приймали звіробій, були зареєстровані випадки важкої гіпотонії та затримка виходу з наркозу.

Барбітурати. Севофлуран сумісний з барбітуратами, які широко застосовуються у хірургічній практиці.

Бензодіазепіни та опіоїди. Очікується зниження мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) севофлурану, як і інших інгаляційних анестетиків. Севофлуран сумісний з бензодіазепінами та опіоїдами, які часто застосовують у хірургічній практиці. Застосування опіоїдів, таких як алфентаніл і суфентаніл, у поєднанні із севофлураном може призвести до синергетичного зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та частоти дихання.

Індуктори CYP2E1. Лікарські засоби та сполуки, які підвищують активність цитохрому P450 ізоферменту CYP2E1, такі як ізоніазид і спирт, можуть підвищувати метаболізм севофлурану і призвести до значного збільшення концентрації фтору у плазмі крові (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Одночасне застосування севофлурану та ізоніазиду може потенціювати гепатотоксичну дію ізоніазиду.

Закис азоту. Як і при застосуванні з іншими інгаляційними анестетиками, МАК севофлурану знижується (на 50 % у дорослих пацієнтів та на 25 % у дітей).

Нейром'язові блокатори. Як і інші інгаляційні анестетики, севофлуран впливає як на інтенсивність, так і на тривалість нейром'язової блокади, спричиненої недеполяризуючими міорелаксантами.

У випадках використання додаткової алфентаніл-N₂O анестезії севофлуран посилює нейром'язову блокаду, спричинену панкуроніумом, векуроніумом, атракуріумом. Корекція дози для цих міорелаксантів при введенні разом із севофлураном аналогічна тій, яка необхідна при застосуванні ізофлурану. Вплив севофлурану на сукцинілхолін і тривалість дії деполяризуючих нервово-м'язових блокаторів не вивчали.

Зниження дози блокаторів нервово-м'язового проведення під час індукційної анестезії може призвести до відтермінування стану, придатного для інтубації трахеї, або до неадекватної м'язової релаксації, оскільки потенціювання дії міорелаксантів відбувається протягом кількох хвилин після початку введення севофлурану.

Вивчалися взаємодії з недеполяризуючими блокаторами нервово-м'язового проведення, такими як панкуроніум, векуроніум, атракуріум. При відсутності спеціальних вказівок, для ендотрахеальної інтубації не слід зменшувати дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів, при підтримці анестезії дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів необхідно зменшити, як при N₂O-опіоїдній анестезії. Додаткові дози м'язових релаксантів призначати лише після оцінки відповіді на нейростимуляцію.

Значне підвищення концентрації фторидів у плазмі спостерігалось після підвищення активності CYP 2E1.

Особливості застосування.

Севофлуран може спричиняти пригнічення дихання, що підсилюється під час премедикації наркотичними або іншими лікарськими засобами, які спричиняють пригнічення дихання.

Дихання необхідно контролювати, і в разі необхідності надати невідкладну медичну допомогу.

Севофлуран можуть вводити лише ті особи, які мають підготовку для проведення загальної анестезії. Обов'язкова наявність апаратури для підтримання прохідності дихальних шляхів, проведення штучної вентиляції легень, забезпечення киснем та відновлення циркуляції крові. Концентрація севофлурану, що подається із випарника, повинна бути точно відома. Оскільки летючі анестетики відрізняються фізичними властивостями, потрібно використовувати тільки випарники, спеціально калібровані для застосування севофлурану. Застосування загальної анестезії повинно бути індивідуалізоване, ґрунтуючись на реакції пацієнта у відповідь на анестезію. Разом з посиленням анестезії збільшуються артеріальна гіпотензія та пригнічення дихання.

Були поодинокі повідомлення про подовження інтервалу QT, дуже рідко асоційоване з піруетною шлуночковою тахікардією, що у виняткових випадках було летальним. Необхідно з обережністю застосовувати севофлуран пацієнтам, схильним до появи такого стану.

Повідомлялося про поодинокі випадки шлуночкової екстрасистолії у дітей з хворобою Помпе.

Пацієнтам з мітохондріальними порушеннями загальну анестезію, у т. ч. севофлураном, слід застосовувати з обережністю.

Усі пацієнти, які отримують анестезію севофлураном, повинні перебувати під постійним наглядом, включаючи моніторинг електрокардіограми (ЕКГ), артеріального тиску, насичення киснем і парціальний тиск CO₂ в кінці видиху. Слід враховувати наявність супутніх факторів ризику.

Під час підтримання анестезії збільшення концентрації севофлурану призводить до дозозалежного зниження артеріального тиску. Надмірне зниження артеріального тиску може бути пов'язаним з глибиною анестезії, і у таких випадках його можна коригувати, зменшуючи концентрацію севофлурану, що вдихається. Особливої обережності слід дотримуватися при підборі дози пацієнтам з гіповолемією, гіпотензією або іншими порушеннями гемодинаміки, наприклад, внаслідок прийому супутніх лікарських засобів. Як і при застосуванні будь-яких анестетиків, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця важливо підтримувати гемодинамічну стабільність для запобігання ішемії міокарда.

Необхідно ретельно оцінити пробудження після анестезії, перед тим як вивести пацієнта з післяопераційної палати.

Хоча відновлення свідомості після застосування севофлурану відбувається зазвичай протягом декількох хвилин, вплив на інтелектуальні здібності протягом 2–3 днів після анестезії не вивчали. Як і після інших анестетиків, можуть відзначатися невеликі зміни настрою протягом декількох днів після анестезії (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами»).

Необхідно з обережністю застосовувати севофлуран при анестезії в акушерстві, оскільки розслаблюючий вплив на матку може підвищувати ризик виникнення маткових кровотеч (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення функції печінки

В постмаркетингових дослідженнях були зареєстровані дуже рідкісні випадки легкого, середнього та важкого післяопераційного порушення функції печінки або гепатиту з або без жовтяниці. Клінічне рішення повинно бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам з супутніми порушеннями функції печінки або при застосуванні препаратів, що спричиняють порушення функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося, що використання галогенованих вуглеводневих анестетиків в минулому може збільшувати ризик ураження печінки, особливо якщо інтервал між застосуваннями менше 3 місяців.

Злоякісна гіпертермія

У схильних до неї осіб сильнодіючі інгаляційні засоби для анестезії можуть ініціювати кістково-м'язовий гіперметаболический стан, у результаті чого підвищується потреба у кисні та розвивається клінічний синдром, відомий як злоякісна гіпертермія. Цей клінічний синдром проявляється гіперкапнією і може включати такі неспецифічні ознаки як ригідність м'язів, тахікардію, тахіпноє, ціаноз, аритмію та/або нестабільний артеріальний тиск (деякі з цих симптомів можуть також виникати при поверхневому наркозі, гострій гіпоксії, гіперкапнії та гіповолемії).

У клінічних дослідженнях повідомлялося про один випадок розвитку злоякісної гіпертермії. Також злоякісна гіпертермія спостерігалася у постмаркетингових дослідженнях. У деяких випадках повідомлялося про летальні наслідки.

Лікування злоякісної гіпертермії включає припинення застосування ініціюючих засобів (наприклад севофлурану), внутрішньовенне введення дантролену натрію (див. інструкцію для медичного застосування дантролену натрію) і призначення підтримуючої терапії, яка складається з енергійних дій,

спрямованих на нормалізацію температури тіла, підтримку функції дихання і кровообігу та корекції порушень водно-електролітного балансу.

Пізніше може розвинутися ниркова недостатність, тому необхідно контролювати та підтримувати діурез, якщо можливо.

Періопераційна гіперкаліємія

Застосування інгаляційних анестезуючих засобів асоціюється з рідкісними випадками підвищення рівня калію у плазмі крові, що може проявитися в аритміях. У дітей були летальні випадки у післяопераційному періоді. Особливо чутливі 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 (КФК) у плазмі крові, в деяких випадках – міоглобінурія. Незважаючи на те, що ці прояви подібні до злоякісної гіпертермії, в жодного пацієнта не спостерігалось ознак або симптомів ригідності м'язів або гіперметаболічного стану. Рекомендується рання та інтенсивна корекція гіперкаліємії і лікування резистентних аритмій з подальшим обстеженням на латентні нейром'язові захворювання.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У зв'язку з малою кількістю досліджених пацієнтів з нирковою недостатністю [початковий рівень креатиніну сироватки крові понад 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)] безпека прийому севофлурану у цій групі не була повністю встановлена. Таким чином, пацієнтам з нирковою недостатністю севофлуран слід призначати з обережністю.

У випадку прямого контакту севофлурану з абсорбентами CO₂ утворюється незначна кількість Сполуки А (пента-флуороізопропенілфлуорометил-ефір (ПІФЕ) та незначна кількість Сполуки В (пента-флуорометоксиізопропілфлуорометил-ефір (ПМФЕ)). Рівні Сполуки А підвищуються при підвищенні температури каністри, збільшенні анестезуючої концентрації, зниженні швидкості потоку газу і підвищуються більше при застосуванні калію гідроксиду (наприклад, Baralyme[®]), ніж натрієвого вапна.

Концентрації сполуки А, зареєстровані у клінічній практиці, в середньому становлять 19 ч/млн у дорослих (максимум 32 ч/млн) при застосуванні натрієвого вапна як абсорбенту CO₂.

Хоча вплив севофлурану в системах з низькою пропускною здатністю є обмеженим, не було отримано жодних доказів порушення функції нирок, пов'язаного зі сполукою А.

Нейрохірургія

Севофлуран необхідно призначати з обережністю пацієнтам із ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску та застосовувати заходи, спрямовані на зниження внутрішньочерепного тиску, наприклад, гіпервентиляцію.

Судоми

Повідомлялося про рідкісні випадки судом під час застосування севофлурану (див. в розділах «Особливості застосування. Діти» та «Побічні реакції»).

Існує зв'язок між застосуванням севофлурану та розвитком судом, що спостерігались у дітей та молодих пацієнтів, а також у пацієнтів літнього віку як із факторами ризику розвитку судом так і без них. Перед застосуванням севофлурану необхідна клінічна оцінка ризику розвитку судом у пацієнтів, які мають фактори ризику. У дітей глибина анестезії повинна бути обмежена. Моніторинг ЕЕГ може дати змогу оптимізувати дозу севофлурану і допомогти уникнути розвитку судом у пацієнтів зі схильністю до них.

Діти.

Застосування севофлурану було пов'язане з судомами. Багато з них мали місце у дітей, починаючи з двомісячного віку, і молодих дорослих, більшість з яких не мали факторів ризику розвитку судом. Клінічне рішення має бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам, які можуть мати ризик розвитку судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Брадикардія при синдромі Дауна

Під час індукційної анестезії севофлураном у дітей із синдромом Дауна повідомлялося про епізоди тяжкої брадикардії та зупинки серця, не пов'язані з вродженими вадами серця. У більшості випадків брадикардія покращувалася при зниженні концентрації севофлурану, маніпуляціях з дихальними шляхами або введенні антихолінергічних засобів або адреналіну.

Під час індукції уважно стостерігайте за частотою серцевих скорочень і розгляньте можливість поступового збільшення концентрації севофлурану, що вдихається до досягнення належного рівня анестезії. Розгляньте можливість наявності антихолінергічних засобів та адреналіну під час введення севофлурану для індукції цій групі пацієнтів.

Заміна CO₂-абсорбентів, що висохли

Повідомлялося про рідкісні випадки сильного нагрівання, диму та/або спонтанного загоряння в анестезіологічному апараті під час застосування севофлурану в поєднанні з використанням осушеного абсорбенту CO₂, зокрема тих, що містять гідроксид калію (наприклад, Baralyme®). Незвично сповільнене підвищення або несподіване зниження концентрації севофлурану, що вдихається, порівняно з налаштуванням випарника може бути пов'язане з надмірним нагріванням каністри з абсорбентом CO₂.

Екзотермічна реакція, посилене розкладання севофлурану та утворення продуктів деградації можуть відбуватися, коли абсорбент CO₂ стає висихаючим, наприклад, після тривалого періоду потоку сухого газу через каністри з абсорбентом CO₂. Продукти розпаду севофлурану (метанол, формальдегід, монооксид вуглецю та сполуки А, В, С та D) спостерігалися в дихальному контурі експериментального анестезіологічного апарату з використанням осушеного CO₂ абсорбентів і максимальних концентрацій севофлурану (8%) протягом тривалих періодів часу (≥ 2 годин). Концентрації формальдегіду, що спостерігалися в дихальному контурі анестезії (з використанням абсорбентів, що містять гідроксид натрію), відповідали рівням, які, як відомо, викликають легке подразнення дихальних шляхів. Клінічна значущість продуктів розпаду, що спостерігаються в рамках цієї екстремальної експериментальної моделі, невідома.

Нижче наведено випадки клінічних проявів, про які повідомлялося у зв'язку з цими рідкісними випадками: невдала індукція анестезії або недостатній рівень анестезії севофлураном; ознаки подразнення дихальних шляхів у пацієнта, такі як кашель, кисневе голодування, підвищення тиску в дихальних шляхах, утруднене дихання, виражений набряк та гіперемія дихальних шляхів та підвищення рівня карбоксигемоглобіну.

Якщо відмічається надмірне нагрівання каністри з абсорбентом CO₂, слід оцінити клінічну ситуацію та розглянути можливість відключення пацієнта від анестезії.

Якщо медичний працівник підозрює, що абсорбент CO₂ висох, його необхідно замінити перед подальшим використанням летючих анестетиків (таких як севофлуран). Необхідно враховувати, що колірний показник не завжди змінюється після висихання. Тому відсутність значної зміни кольору не слід сприймати як гарантію належного зволоження. Абсорбенти CO₂ необхідно регулярно замінювати незалежно від стану кольорового індикатора.

Анестезіологічні апарати повинні бути повністю вимкнені після використання, цілісність упаковки нових абсорбентів CO₂ слід перевіряти перед використанням, а температуру каністр з абсорбентами CO₂ слід контролювати під час використання.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Добре контрольованих адекватних досліджень застосування севофлурану вагітним немає, тому його можна застосовувати вагітним лише за життєвими показаннями.

Опубліковано дослідження на тваринах щодо застосування деяких анестетиків/седативних препаратів, в яких повідомлялося про несприятливий вплив на розвиток мозку в ранньому віці (див. розділ «Фармакологічні властивості. Доклінічні дані з безпеки»).

Безпека застосування севофлурану для матері та новонародженого була доведена у клінічних дослідженнях під час кесаревого розтину. Безпеку при застосуванні під час пологів не вивчали.

Севофлуран, як інші інгаляційні засоби, має розслаблюючий вплив на матку з потенційним ризиком маткової кровотечі, про що повідомлялося у дослідженні його застосування під час переривання вагітності. Використання під час пологів обмежується одним невеликим дослідженням при кесаревому розтині. Клінічне рішення повинне бути зваженим при використанні севофлурану під час анестезії в акушерстві.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає севофлуран або його метаболіти у грудне молоко. Через відсутність задокументованого досвіду застосування у жінки повинні припинити годування груддю на 48 годин після застосування севофлурану.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили жодних ознак порушення фертильності у разі застосування севофлурану у дозах до 1 МАК.

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

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, пацієнтів слід попередити про те, що виконання дій, які вимагають розумової уваги, таких як керування транспортним засобом або небезпечними механізмами, може бути порушено протягом деякого часу після загальної анестезії (див. розділ «Особливості застосування»).

Після анестезії севофлураном пацієнтам не можна керувати автомобілем або працювати з механізмами протягом часу, який визначає лікар індивідуально.

Спосіб застосування та дози.

Севофлуран необхідно вводити за допомогою випарника, спеціально каліброваного для застосування севофлурану таким чином, щоб концентрацію, яка подається, можна було точно контролювати.

Індукція

Дозу необхідно добирати індивідуально та підвищувати до бажаного ефекту відповідно до віку і клінічного статусу пацієнта. Можна вводити короткодійний барбітурат або інший внутрішньовенний засіб для індукції, після чого шляхом інгаляції ввести севофлуран. Для індукції севофлуран можна вводити у кисні або у суміші кисню з закисом азоту.

У дорослих при інспірації севофлурану в концентрації до 5 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менш ніж за 2 хвилини. У дітей при інспірації севофлурану в концентрації до 7 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менш ніж за 2 хвилини.

Альтернативно для індукції пацієнтам, які не отримали премедикацію, можна застосовувати інспірацію севофлурану в концентрації до 8 %.

Підтримання

Хірургічний рівень анестезії можна підтримувати за допомогою концентрацій від 0,5 % до 3 % севофлурану із закисом азоту або без нього (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

МАК севофлурану знижується з віком та при додаванні закису азоту. Середня концентрація севофлурану, необхідна для досягнення МАК у пацієнтів віком 80 років, становить приблизно 50 % від концентрації, необхідної для пацієнтів віком 20 років.

У таблиці наведені середні показники МАК для різних вікових груп.

Таблиця 1

МАК севофлурану для дорослих та дітей залежно від віку пацієнта		
Вік пацієнтів	Севофлуран у кисні	Севофлуран у 65 % N ₂ O/35 % O ₂ *
0–1 місяць**	3,3 %	2,0 %
1 місяць – < 6 місяців	3,0 %	
6 місяців – < 3 років	2,8 %	
3–12 років	2,5 %	
25 років	2,6 %	1,4 %
40 років	2,1 %	1,1 %
60 років	1,7 %	0,90 %
80 років	1,4 %	0,70 %

* Для дітей віком 1 – < 3 років використовувався 60 % N₂O/40 % O₂.

** Доношені новонароджені. У недоношених новонароджених МАК не було визначено.

Вихід із анестезії

Після анестезії севофлураном час виходу з анестезії зазвичай короткий. Таким чином, пацієнти можуть потребувати раннього післяопераційного знеболювання.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Застосування севофлурану доношеним новонародженим дітям можливе від народження.

Передозування.

У випадку передозування (пригнічення дихальної і серцевої діяльності) необхідно вжити таких заходів: припинити введення лікарського засобу, забезпечити прохідність дихальних шляхів, розпочати штучну допоміжну або контрольовану вентиляцію з киснем та підтримувати адекватну серцево-судинну функцію.

Побічні реакції.

Як і всі сильнодіючі інгаляційні анестезуючі засоби, севофлуран може спричиняти дозозалежне пригнічення дихальної і серцевої діяльності. Ступінь тяжкості більшості побічних ефектів легкий і помірний, побічні реакції є мінущими. У післяопераційному періоді часто спостерігаються нудота, блювання і делірій, які часто є наслідками хірургічного втручання та загальної анестезії, можуть бути пов'язані з інгаляційним анестетиком, іншими препаратами, що призначаються інтра- або післяопераційно, та відповіддю пацієнта на хірургічне втручання; їх відсоток є подібним до відсотка виникнення таких явищ при застосуванні інших інгаляційних анестезуючих засобів.

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів під час клінічних досліджень

Побічні реакції розподілені за системами органів і частотою виникнення (понад 10 % – дуже часто, 1–10 % – часто, 0,1–1 % – нечасто, 0,1–0,01 % – рідко, менше 0,01 % – дуже рідко, включаючи окремі повідомлення), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

У дорослих пацієнтів дуже часто спостерігали нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію; у пацієнтів літнього віку – артеріальну гіпотензію, нудоту, брадикардію; у дітей дуже часто можливе виникнення нудоти, блювання, збудження, кашлю. Вид, тяжкість та частота побічних реакцій у пацієнтів, яким застосовували севофлуран, такі ж самі, як і у пацієнтів, яким застосовували інші препарати для анестезії.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія, лейкоцитоз.

Психічні розлади

Дуже часто: збудження.

Нечасто: сплутаність свідомості.

Неврологічні розлади

Часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Кардіальні порушення

Дуже часто: брадикардія.

Часто: тахікардія.

Нечасто: повна атріовентрикулярна блокада, фібриляція передсердь, аритмія, вентрикулярні екстрасистоли, суправентрикулярні екстрасистоли, екстрасистоли.

Частота невідома: пролонгація інтервалу QT, пов'язана з веретеноподібною аритмією *torsade de pointes*.

Судинні розлади

Дуже часто: артеріальна гіпотензія.

Часто: артеріальна гіпертензія.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Дуже часто: кашель.

Часто: розлади дихання, ларингоспазм.

Нечасто: апное, гіпоксія, астма.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: нудота, блювання.

Часто: гіперсалівація.

Розлади з боку сечовидільної системи

Нечасто: затримка сечі, глюкозурія.

Загальні розлади

Часто: озноб, пропасниця, гіпотермія.

Лабораторні дослідження

Часто: зміни рівнів глюкози в сироватці крові, зміни функціональних проб печінки⁵, збільшення АЛТ, АСТ, зміни кількості лейкоцитів, минуще підвищення рівнів неорганічних фторидів у сироватці крові¹.

Нечасто: підвищення рівня креатиніну, лактатдегідрогенази.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення

Часто: гіпотермія.

Постмаркетинговий досвід застосування севофлурану

Про побічні реакції стало відомо зі спонтанних повідомлень, частоту та причинно-наслідковий зв'язок встановити неможливо.

Порушення з боку імунної системи: анафілактичні реакції¹, гіперчутливість¹, анафілактоїдні реакції.

Неврологічні розлади: судоми^{2,3}, м'язова дистонія.

Кардіальні порушення: зупинка серця⁴, пролонгація інтервалу QT, пов'язана з веретеноподібною аритмією *torsade de pointes*, брадикардія у пацієнтів із синдромом Дауна.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка¹, свистячі хрипи¹, бронхоспазм, набряк легень, апное.

Розлади з боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність.

Розлади гепатобіліарної системи: гепатит^{1,2}, печінкова недостатність^{1,2}, некроз печінки^{1,2}.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: висип¹, контактний дерматит¹, набряк обличчя¹, кропив'янка, свербіж.

Загальні розлади: дискомфорт у грудній клітці¹, злякисна гіпертермія.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи: м'язові посмикування.

¹ Дивись розділ «Побічні реакції. Опис окремих побічних реакцій».

² Дивись розділ «Особливості застосування».

³ Дивись розділ «Побічні реакції. Діти».

⁴ Повідомлялося про дуже рідкісні випадки зупинки серця при застосуванні севофлурану.

⁵ У рідкісних випадках спостерігалися транзиторні зміни функціональних проб печінки при застосуванні севофлурану і аналогічних препаратів.

Опис окремих побічних реакцій

Минуще підвищення рівнів неорганічних фторидів у сироватці крові може проявлятися під час і після анестезії севофлураном. Зазвичай пікові концентрації неорганічних фторидів досягаються через 2 години після закінчення анестезії севофлураном і через 48 годин повертаються до передопераційних

рівнів; в клінічних дослідженнях підвищені концентрації фторидів не асоціювалися з погіршенням функції нирок.

В післяопераційному періоді реєструвались рідкісні випадки гепатиту. Крім того, в постмаркетинговому періоді були рідкісні повідомлення про печінкову недостатність та некроз печінки, пов'язані із застосуванням сильнодіючих летких анестетиків, включаючи севофлуран, однак зв'язок з севофлураном не був остаточно доведений (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про рідкісні випадки гіперчутливості (включаючи контактний дерматит, висип, задишку, свистяче дихання, дискомфорт у грудях, набряк обличчя або анафілактична реакція) отримані, особливо при тривалому застосуванні інгаляційних анестетиків, включаючи севофлуран.

У сприйнятливих осіб сильнодіючі інгаляційні засоби для анестезії можуть ініціювати кістково-м'язовий гіперметаболический стан, у результаті чого підвищується потреба у кисні та розвивається клінічний синдром, відомий як злаякісна гіпертермія (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Застосування севофлурану було пов'язане з судом. Багато з них мали місце у дітей, починаючи з двомісячного віку, і молодих дорослих, більшість з яких не мали факторів ризику розвитку судом. Клінічне рішення має бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам, які можуть мати ризик розвитку судом (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://a3f.de.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Упаковка.

По 250 мл у пляшках алюмінієвих, герметично закритих адаптерами Ю-Філл (U-Fill) для безконтактної заправки випаровувача. По 1 пляшці в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.