

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного средства

Севофлуран Ю-ФИЛЛ (Sevoflurane U-Fill)

Состав:

- действующее вещество: севофлуран;
- 1 флакон содержит 100% севофлурана.

Лекарственная форма. Пары для ингаляций, жидкость.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Средства для общей анестезии. Галогенсодержащие углеводороды. Севофлуран. Код АТХ N01A B08.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ингаляционное применение лекарственного средства для вводного наркоза приводит к быстрой потере сознания, которая быстро восстанавливается после окончания анестезии. Вводный наркоз сопровождается минимальным возбуждением или признаками раздражения верхних дыхательных путей и не приводит к повышенной секреции в трахеобронхиальном дереве и стимуляции центральной нервной системы (ЦНС). В исследованиях в педиатрической практике (введение в наркоз с помощью маски) частота возникновения кашля при применении севофлурана была значительно ниже, чем при применении галотана. Как и другие средства для ингаляционного наркоза, севофлуран влечет за собой дозозависимое угнетение дыхательной функции и снижение артериального давления. У человека адреналин-индуцированный аритмогенный пороговый уровень севофлурана соответствует такому же уровню изофлурана и превышает пороговый уровень галотана.

Севофлуран действует минимально на внутричерепное давление и не уменьшает реакции на CO₂.

Севофлуран не оказывает клинически значимого влияния на функцию печени или почек и не влечет за собой усиление почечной и печеночной недостаточности. Севофлуран не влияет на концентрационную функцию почек даже при продолжительном наркозе (приблизительно до 9 часов).

Фармакокинетика.

В результате слабой растворимости севофлурана в крови концентрация в альвеолах быстро растет после введения и быстро снижается после прекращения введения анестезирующего средства.

Быстрый и экстенсивный вывод севофлурана легкими способствует минимизации количества анестезирующего средства, которое может метаболизироваться. У людей < 5% абсорбированного севофлурана метаболизируется с помощью цитохрома P450 (CYP) 2E1, в результате чего образуется гексафторизопропанол (ГФИП) с освобождением неорганического фторида и углекислого газа (или одной углеводной части). Затем ГФИП быстро связывается с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Других путей метаболизма севофлурана не было отмечено. Это единственный фторированный летучий анестетик, не метаболизирующийся к трифторуксусной кислоте.

Концентрация фторид-иона зависит от длительности анестезии, концентрации севофлурана и состава смеси для анестезии. Дефторирование севофлурана не индуцируется барбитуратами. Приблизительно у 7% взрослых пациентов во время клинической программы было определено содержание неорганических фторидов в концентрации более 50 мкмоль, но клинического влияния на почечную функцию не наблюдалось.

Клинические исследования

Исследование эффективности

Проводили многочисленные клинические исследования севофлурана в качестве анестезирующего средства с участием детей и взрослых пациентов. Результаты исследований показали, что севофлуран обеспечивает плавную, быструю индукцию, а также быстрый выход из анестезии.

Использование севофлурана в исследованиях ассоциировалось с более быстрой индукцией и более быстрым выходом из анестезии, реакцией на команды, ориентировкой, чем в группах сравнения.

Анестезия у взрослых

У взрослых пациентов, у которых индукция проводилась с помощью маски, севофлуран обеспечивал плавную и быструю индукционную анестезию. В исследованиях в амбулаторных и стационарных условиях, включавших взрослых пациентов (применяли севофлуран, изофлуран, энфлуран и пропофол), севофлуран зарекомендовал себя как эффективное средство для поддержания анестезии. Севофлуран проявил себя как адекватное средство при применении в нейрохирургии, при кесаревом сечении, аорто-коронарном шунтировании, а также у пациентов без сердечных заболеваний с риском ишемии миокарда.

Анестезия у детей

В исследованиях в амбулаторных и стационарных условиях с участием детей (дети получали севофлуран и галотан), севофлуран зарекомендовал себя как эффективное средство для индукции и поддержания анестезии. В педиатрических исследованиях (введение в наркоз с помощью маски) время индукции было статистически достоверно короче, а частота возникновения кашля была достоверно ниже при применении севофлурана, чем при применении галотана.

Исследование безопасности

Клинические исследования, с участием различных популяций пациентов (дети, взрослые, пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной, печеночной недостаточностью, с ожирением, пациенты, которым проводятся операции шунтирования на сердце, получающие аминогликозиды или метаболические индукторы, пациенты, которым проводят повторные хирургии, пациенты, которым проводится оперативное вмешательство в течение более чем 6 часов), а также результаты оценки лабораторных параметров [таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, общий билирубин, креатинин сыворотки крови, азот частоты побочных реакций (в исследованиях), связанных с печеночной или почечной функцией, показали, что севофлуран не оказывает клинически значимого эффекта на функцию печени или почек и не усугубляет существующую почечную или печеночную недостаточность у пациентов исследуемой популяции. (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Данные исследований также продемонстрировали, что не было статистически существенной разницы в количестве пациентов, которые имели изменения каких-либо клиничко-химических показателей при применении севофлурана по сравнению с другими ингаляционными анестетиками. Воздействие на функцию почек было сопоставимо у севофлурана и других ингаляционных анестетиков, при различных типах контура анестезии, при разной скорости подачи анестетика, а также у пациентов с концентрацией неорганических фторидов ≥ 50 мкмоль и < 50 мкмоль. Частота развития почечной дисфункции в сравнительных исследованиях составляла $< 1\%$ как для севофлурана (0,17%), так и для других ингаляционных анестетиков (0,22% изофлурана, галотана, энфлурана, пропофола). Данная частота согласуется с частотой в общей хирургической практике. Во всех случаях была либо альтернативная причина, либо было обосновано объяснение развития почечной дисфункции.

Дети

В некоторых опубликованных исследованиях, проводившихся с участием детей, наблюдался когнитивный дефицит после повторного или длительного действия анестезирующих средств на ранних этапах жизни. Эти исследования имеют существенные ограничения и остаются непонятными, возникали ли наблюдаемые эффекты в связи с применением анестезирующих средств/седативных препаратов, или в связи с другими факторами, такими как хирургическое вмешательство или основное заболевание. Кроме того, данные не были подтверждены в позже опубликованных регистрационных исследованиях. В опубликованных исследованиях на животных, где изучались некоторые анестезирующие средства/седативные препараты, сообщалось о побочном влиянии на развитие мозга на ранних этапах жизни (см. ниже «Доклинические данные по безопасности»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Во время клинических исследований севофлуран был эффективен и хорошо переносился при применении в качестве основного средства для поддержания анестезии у пациентов с печеночной недостаточностью класса А и В по шкале Чайлда-Пью. Севофлуран не усугублял существующую печеночную недостаточность. О побочных реакциях со стороны печени, наблюдавшихся в постмаркетинговых исследованиях, см. в разделах «Особенности применения» и «Побочные реакции».

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние севофлурана оценивалось у пациентов с почечной недостаточностью с уровнем креатинина в сыворотке крови $\geq 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л). Исходя из частоты и амплитуды изменений концентрации креатинина, севофлуран не усугублял почечную функцию.

Фармацевтические характеристики

Формула для расчета давления насыщенного пара: $\text{Log}_{10} P_{\text{пары}} = A + B/T$,

где $A = 8,086$,

$B = -1726,68$,

$T = C + 273,16$ К (температура по шкале Кельвина).

Коэффициенты распределения при 37 °С:

вода/газ 0,36

кровь/газ 0,63–0,69

оливковое масло/ газ 47,2–53,9

головной мозг/ газ 1,15

Средние коэффициенты распределения компонент/газ при 25 °С для полимеров, используемых по медицинским показаниям:

электропроводящая резина 14,0

бутиловая резина 7,7

поливинилхлорид 17,4

полиэтилен 1,3

Севофлуран – это негорючая, невзрывоопасная жидкость, которая вводится путем ингаляции испаряющейся жидкости с помощью испарителя. Севофлуран является химически стабильным. При наличии сильных кислот или повышенной температуры заметного химического распада не происходит

Деградация севофлурана

Севофлуран остается стабильным, если хранить его при нормальном комнатном освещении. В присутствии сильных кислот или при воздействии тепла не отмечается заметной деградации. Севофлуран не оказывает повреждающего действия на нержавеющую сталь, латунь, алюминий, никелированную медь, хромированную медь или медно-бериллиевый сплав. Химическая деградация может происходить из-за воздействия на анестетик CO₂-абсорбента анестезиологического аппарата. При использовании свежих абсорбентов деградация севофлурана минимальна и продукты деградации не определяются или нетоксичны. Деградация севофлурана и последующее образование продуктов распада усиливается при повышении температуры абсорбента, высушении CO₂-абсорбента (особенно содержащего гидроксид калия, например Baralyme®), повышении концентрации севофлурана и снижении потока свежего газа. Севофлуран может подвергаться щелочному распаду двумя путями. Первый путь происходит за счет потери фтористоводорода с образованием соединения А. Второй путь деградации происходит только при наличии сухого абсорбента CO₂ и приводит к диссоциации севофлурана в ГФИП и формальдегид. ГФИП – это неактивное, негенотоксическое вещество, которое быстро глюкоронизируется и выводится и по токсичности сравнивается с севофлураном. Формальдегид имеется при нормальных метаболических процессах. При использовании с сухим абсорбентом формальдегид может распадаться до метанола и формата. Формиат (остаток муравьиной кислоты) может способствовать образованию монооксида углерода при высокой температуре. Метанол может взаимодействовать с соединением А с образованием соединения В. Соединение В подлежит дальнейшей HF-элиминации с образованием соединений С, D, E. При использовании очень сухих абсорбентов, особенно содержащих гидроксид калия (например, Baralyme®), возможно образование формальдегида, метанола, монооксида углерода, соединения А и некоторых его деградантов, соединений В, С и D.

Деградация кислоты Льюиса

В составе содержится не менее 0,3 % воды в качестве ингибитора кислоты Льюиса. Остальные химические стабилизаторы не применяются.

Доклинические данные по безопасности

Исследования на животных показали, что печеночная и почечная циркуляции хорошо сохраняются при применении севофлурана.

Севофлуран снижает уровень церебрального метаболизма кислорода (CMRO₂) способом, аналогичным тому, что наблюдается при применении изофлурана. CMRO₂ снижается примерно на 50% при концентрациях севофлурана, приближающихся к 2,0 МАК. Исследования на животных продемонстрировали, что севофлуран не оказывает значительного влияния на церебральное кровообращение.

У животных севофлуран существенно подавляет электрическую активность головного мозга.

(по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ)), сравнимый с эффектом после применения равносильных доз изофлурана. Нет никаких доказательств того, что применение севофлурана связано с эпилептиформной активностью при нормокапнии или гипокапнии. В отличие от энфлурана, попытки выявления активности ЭЭГ, подобной эпилептическим приступам, во время гипокапнии с помощью ритмических слуховых возбудителей не были успешными.

Соединение А было минимально нефротоксическим при концентрациях 50–114 ч/млн в течение.

3 часа в ряде исследований на крысах. Токсичность характеризовалась спорадическим некрозом одной проксимальной клетки канальцевых клеток. Механизм этой почечной токсичности у крыс неизвестен и его применимость к человеку не установлена. Предполагается, что у человека сравнительные предельные границы нефротоксичности, связанной с соединением А, будут равны 150–200 ч/млн. Концентрации соединения А, зарегистрированные в клинической практике, в среднем составляют 19 ч/млн у взрослых (максимум 32 ч/млн) при применении натронной извести в качестве абсорбента CO₂.

Опубликованные исследования, проводимые на беременных и ювенильных животных, указывают на то, что применение анестезирующих средств и седативных препаратов, блокирующих рецепторы NMDA (N-метил-D-аспартат) и/или усиливающие активность ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) в течение периода быстрого роста мозга или синаптогенеза могут привести к потере чувствительности нейрональных и олигодендроцитарных клеток в развивающемся мозге и к изменениям в синаптической морфологии и нейрогенезе при применении более чем в течение 3 часов. Эти исследования включали анестезирующие средства разных классов лекарственных средств. Клиническое значение этих неклинических данных выясняется (см. раздел «Фармакодинамика»).

Клинические свойства.

Показания.

Индукция и поддержание общей анестезии у взрослых пациентов и детей при стационарных и амбулаторных операциях.

Противопоказания.

Подтвержденная или подозреваемая повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенсодержащим анестетикам (например, наличие в анамнезе нарушения функции печени, обычно с повышением уровня печеночных ферментов, лихорадкой, лейкоцитозом и/или эозинофилией, возникших по невыясненным причинам после применения галогенсодержащих).

- подтвержденная или подозреваемая генетическая предрасположенность к злокачественной гипертермии.
- если противопоказана общая анестезия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий.

Во время анестезии севофлураном бета-симпатомиметики, такие как изопреналин, и альфа- и бета-симпатомиметики, такие как адреналин и норадреналин, необходимо применять с осторожностью в связи с возможным риском желудочковой аритмии.

Неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Есть риск возникновения кризиса во время хирургического вмешательства. Как правило, рекомендуется отменять терапию МАО за 2 недели до хирургического вмешательства.

Севофлуран может приводить к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, получающих лечение антагонистами кальциевых каналов, а именно производными дигидропиридина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении антагонистов кальциевых каналов со средствами для ингаляционной анестезии в связи с риском возникновения аддитивного негативного инотропного эффекта.

Одновременное применение сукцинилхолина и средств для ингаляционной анестезии иногда сопровождалось повышением уровня калия в сыворотке крови, что приводило к сердечной аритмии и летальному исходу у пациентов детского возраста на протяжении послеоперационного периода.

Как и при применении других лекарственных средств после применения внутривенного анестезирующего средства, например пропофола, могут потребоваться меньшие концентрации севофлурана.

Севофлуран безопасен и эффективен при назначении с препаратами, часто применяемыми в хирургической практике, такими как средства, действующие на центральную нервную систему, вегетативную нервную систему, миорелаксанты, противомикробные препараты, включая аминогликозиды, гормоны, синтетические заменители, дериваты крови и сердце. препараты, включая эпинефрин.

Эпинефрин/адреналин. Севофлуран, подобно изофлурану, повышает чувствительность миокарда к аритмогенного эффекта адреналина, вводимого экзогенно.

Симпатомиметики косвенного действия. При взаимодействии севофлурана с симпатомиметиками (амфетамин, эфедрин) существует риск развития острых гипертонических эпизодов.

Бета-блокаторы. Севофлуран может увеличить отрицательные инотропные, хронотропные и дромотропные эффекты бета-адренорецепторов (путем блокирования сердечно-сосудистых компенсаторных механизмов).

Верапамил. При одновременном применении верапамила с севофлураном наблюдалось нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Трава зверобоя. У пациентов, которые длительно принимали зверобой, были зарегистрированы случаи тяжелой гипотонии и задержка выхода из наркоза.

Барбитураты. Севофлуран совместим с барбитуратами, широко применяемыми в хирургической практике.

Бензодиазепины и опиоиды. Ожидается снижение минимальной альвеолярной концентрации (МАК) севофлурана, как и других ингаляционных анестетиков. Севофлуран совместим с бензодиазепинами и опиоидами, часто применяемыми в хирургической практике. Применение опиоидов, таких как алфентанил и суфентанил, в сочетании с севофлураном может привести к снижению частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхания.

Индукторы CYP2E1. Лекарственные средства и соединения, повышающие активность цитохрома P450 изофермента CYP2E1, такие как изониазид и спирт, могут повышать метаболизм севофлурана и привести к значительному увеличению концентрации фтора в плазме крови.

(см. раздел «Фармакологические свойства»). Одновременное применение севофлурана и изониазида может потенцировать гепатотоксическое действие изониазида.

Закись азота. Как и при применении с другими ингаляционными анестетиками, МАК севофлурана снижается (на 50% у взрослых пациентов и на 25% у детей).

Нейромышечные блокаторы. Как и другие ингаляционные анестетики, севофлуран влияет как на интенсивность, так и на длительность нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами.

В случаях использования дополнительной алфентанил-N₂O анестезии севофлуран усиливает нейромышечную блокаду, вызванную панкурониумом, векурониумом, атракуриумом. Коррекция дозы для этих миорелаксантов при введении вместе с севофлураном аналогична той, которая необходима при применении изофлурана. Воздействие севофлурана на сукцинилхолин и длительность действия депполяризующих нервно-мышечных блокаторов не изучалось.

Снижение дозы блокаторов нервно-мышечного проведения во время индукционной анестезии может привести к отсрочке состояния, пригодного для интубации трахеи, или неадекватной мышечной релаксации, поскольку потенцирование действия миорелаксантов происходит в течение нескольких минут после начала введения севофлурана.

Изучались взаимодействия с недеполяризующими блокаторами нервно-мышечного проведения, такими как панкурониум, векурониум, атракуриум. При отсутствии специальных указаний для эндотрахеальной интубации не следует уменьшать дозу недеполяризующих мышечных релаксантов, при поддержании анестезии дозу недеполяризующих мышечных релаксантов необходимо уменьшить, как при N₂O-опиоидной анестезии. Дополнительные дозы мышечных релаксантов назначают только после оценки ответа на нейростимуляцию.

Значительное повышение концентрации фторидов в плазме крови наблюдалось после повышения активности Сур 2Е1.

Особенности применения.

Севофлуран может вызывать угнетение дыхания, усиливающееся во время премедикации наркотическими или другими лекарственными средствами, вызывающими угнетение дыхания.

Дыхание необходимо контролировать и в случае необходимости оказать неотложную медицинскую помощь.

Севофлуран могут вводить только лица, имеющие подготовку для проведения общей анестезии. Обязательно наличие аппаратуры для поддержания проходимости дыхательных путей, проведения искусственной вентиляции легких, обеспечения кислородом и восстановления циркуляции крови. Концентрация севофлурана, подаваемая из испарителя, должна быть точно известна. Поскольку летучие анестетики отличаются физическими свойствами, следует использовать только испарители, специально калиброванные для применения севофлурана. Применение общей анестезии должно быть индивидуализировано, основываясь на реакции пациента в ответ на анестезию. Вместе с усилением анестезии увеличиваются артериальная гипотензия и угнетение дыхания.

Были единичные сообщения о продлении интервала QT, очень редко ассоциированное с пируэтной желудочковой тахикардией, что в исключительных случаях было летальным. Необходимо с осторожностью применять севофлуран пациентам, склонным к появлению такого состояния.

Сообщалось об единичных случаях желудочковой экстрасистолии у детей с болезнью Помпе.

Пациентам с митохондриальными нарушениями общую анестезию, в т.ч. ч. севофлураном следует применять с осторожностью.

Все пациенты, получающие анестезию севофлураном, должны находиться под постоянным наблюдением, включая мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), АД, насыщение кислородом и парциальное давление CO₂ в конце выдоха. Следует учитывать наличие сопутствующих факторов риска.

При поддержании анестезии увеличение концентрации севофлурана приводит к снижению артериального давления. Чрезмерное снижение артериального давления может быть связано с глубиной анестезии, и в таких случаях его можно корректировать, уменьшая концентрацию вдыхаемого севофлурана. Особую осторожность следует соблюдать при подборе дозы пациентам с гиповолемией, гипотензией или другими нарушениями гемодинамики, например вследствие приема сопутствующих лекарственных средств. Как и при применении любых анестетиков, у пациентов с ишемической болезнью сердца важно поддерживать гемодинамическую стабильность во избежание ишемии миокарда.

Необходимо тщательно оценить пробуждение после анестезии, прежде чем вывести пациента из послеоперационной палаты.

Хотя восстановление сознания после применения севофлурана обычно происходит в течение нескольких минут, влияние на интеллектуальные способности в течение 2–3 дней после анестезии не изучали. Как и после других анестетиков, могут отмечаться небольшие изменения настроения в течение нескольких дней после анестезии (см. «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»).

Необходимо с осторожностью применять севофлуран при анестезии в акушерстве, поскольку расслабляющее воздействие на матку может повышать риск возникновения маточных кровотечений (см. Применение в период беременности или кормления грудью).

Нарушение функции печени

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы очень редкие случаи легкого, среднего и тяжелого послеоперационного нарушения функции печени или гепатита с желтухой или без желтухи. Клиническое решение должно быть взвешенным при применении севофлурана пациентам с сопутствующими нарушениями функции печени или при применении препаратов, вызывающих нарушение функции печени (см. «Побочные реакции»).

Сообщалось, что использование галогенированных углеводородных анестетиков в прошлом может увеличивать риск поражения печени, особенно если интервал между применениями менее 3 месяцев.

Злокачественная гипертермия

У предрасположенных к ней лиц сильнодействующие ингаляционные средства для анестезии могут инициировать костно-мышечное гиперметаболическое состояние, в результате чего повышается потребность в кислороде и развивается клинический синдром, известный как злокачественная гипертермия. Этот клинический синдром проявляется гиперкапнией и может включать такие неспецифические признаки как ригидность мышц, тахикардию, тахипное, цианоз, аритмию и/или нестабильное АД (некоторые из этих симптомов могут также возникать при поверхностном наркозе, острой гипоксии, гиперкапнии и гиповолемии).

В клинических исследованиях сообщалось об одном случае развития злокачественной гипертермии. Также злокачественная гипертермия наблюдалась в постмаркетинговых исследованиях. В некоторых случаях сообщалось о летальных исходах.

Лечение злокачественной гипертермии включает прекращение применения инициирующих средств (например, севофлурана), внутривенное введение дантролена натрия (см. инструкцию для медицинского применения дантролена натрия) и назначение поддерживающей терапии, которая состоит из энергичных действий, направленных на нормализацию температуры тела, поддержку функции. коррекции нарушений водно-электролитного баланса

Позже может развиваться почечная недостаточность, поэтому необходимо контролировать и поддерживать диурез, если возможно.

Периоперационная гиперкалиемия

Применение ингаляционных анестезирующих средств ассоциируется с редкими случаями повышения уровня калия в плазме крови, что может проявиться в аритмиях. У детей были летальные случаи послеоперационного периода. Особенно чувствительны пациенты с латентными или явными нейромышечными заболеваниями, особенно с нейромышечной дистрофией Дюшена. В большинстве указанных случаев одновременно применяли сукцинилхолин. Также у этих пациентов наблюдалось значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, в некоторых случаях – миоглобинурия. Несмотря на то, что эти проявления подобны злокачественной гипертермии, ни у одного пациента не наблюдалось признаков или симптомов ригидности мышц или гиперметаболического состояния. Рекомендуется ранняя и интенсивная коррекция гиперкалиемии и лечения резистентных аритмий с последующим обследованием латентных нейромышечных заболеваний.

Пациенты с почечной недостаточностью

В связи с малым количеством исследованных пациентов с почечной недостаточностью [начальный уровень креатинина сыворотки крови выше 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)] безопасность приема севофлурана в этой группе не была полностью установлена. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью севофлуран следует назначать с осторожностью.

В случае прямого контакта севофлурана с абсорбентами CO₂ образуется незначительное количество соединения А (пента-флуороизопренилфлуорометил-эфир (ПФЕ)) и незначительное количество соединения В (пента-флуорометоксипропилфлуорометил-эфир). ции, снижении скорости потока

газа и повышаются больше при применении гидроксида калия (например, Baralyme®), чем натриевой извести.

Концентрации соединения А, зарегистрированные в клинической практике, составляют в среднем 19 ч/млн у взрослых (максимум 32 ч/млн) при применении натриевой извести в качестве абсорбента CO₂.

Хотя влияние севофлурана в системах с низкой пропускной способностью ограничено, не было получено никаких доказательств нарушения функции почек, связанного с соединением А.

Нейрохирургия

Севофлуран необходимо назначать с осторожностью пациентам с риском повышения внутричерепного давления и применять меры, направленные на снижение внутричерепного давления, например гипервентиляцию.

Судороги

Сообщалось о редких случаях судорог при применении севофлурана (см. разделы «Особенности применения. Дети» и «Побочные реакции»).

Существует связь между применением севофлурана и развитием судорог, которые наблюдались у детей и молодых пациентов, а также у пациентов пожилого возраста, как с факторами риска развития судорог, так и без них. Перед применением севофлурана необходима клиническая оценка риска развития судорог у пациентов, имеющих факторы риска. У детей глубина анестезии должна быть ограничена. Мониторинг ЭЭГ может оптимизировать дозу севофлурана и помочь избежать развития судорог у пациентов со склонностью к ним.

Дети.

Применение севофлурана было связано с судорогами. Многие из них имели место у детей, начиная с двухмесячного возраста, и молодых взрослых, большинство из которых не имели факторов риска развития судорог. Клиническое решение должно быть взвешено при применении севофлурана пациентам, которые могут иметь риск развития судорог (см. раздел «Побочные реакции»).

Брадикардия при синдроме Дауна

Во время индукционной анестезии севофлураном у детей с синдромом Дауна сообщалось об эпизодах тяжелой брадикардии и остановках сердца, не связанных с врожденными пороками сердца. В большинстве случаев брадикардия улучшалась при понижении концентрации севофлурана, манипуляциях с дыхательными путями или введении антихолинергических средств или адреналина.

Во время индукции внимательно смотрите за частотой сердечных сокращений и рассмотрите возможность постепенного увеличения концентрации севофлурана, вдыхаемой до достижения надлежащего уровня анестезии. Рассмотрите возможность наличия антихолинергических средств и адреналина при введении севофлурана для индукции этой группе пациентов.

Замена высохших CO₂-абсорбентов

Сообщалось о редких случаях сильного нагревания, дыма и/или спонтанного возгорания в анестезиологическом аппарате при применении севофлурана в сочетании с использованием осушенного абсорбента CO₂, в частности содержащих гидроксид калия (например, Baralyme®). Необычно замедленное повышение или неожиданное снижение концентрации вдыхаемого севофлурана по сравнению с настройкой испарителя может быть связано с чрезмерным нагреванием канистры с абсорбентом CO₂.

Экзотермическая реакция, усиленное разложение севофлурана и образование продуктов деградации могут происходить, когда абсорбент CO₂ становится высыхающим, например после длительного периода потока сухого газа через канистры с абсорбентом CO₂. Продукты распада севофлурана

(метанол, формальдегид, монооксид углерода и соединения А, В, С и D) наблюдались в дыхательном контуре экспериментального анестезиологического аппарата с использованием осушенного CO₂ абсорбентов и максимальных концентраций севофлурана (8%) в течение длительных периодов времени (≥ 2 часов). Концентрации формальдегида, наблюдавшиеся в дыхательном контуре анестезии (с использованием абсорбентов, содержащих гидроксид натрия), соответствовали уровням, которые, как известно, вызывают легкое раздражение дыхательных путей. Клиническая значимость продуктов распада, наблюдаемых в рамках этой экстремальной экспериментальной модели, неизвестна.

Ниже приведены случаи клинических проявлений, о которых сообщалось в связи с этими редкими случаями: неудачная индукция анестезии или недостаточный уровень анестезии севофлураном; признаки раздражения дыхательных путей у пациента, такие как кашель, кислородное голодание, повышение давления в дыхательных путях, затрудненное дыхание, выраженный отек и гиперемия дыхательных путей и повышение уровня карбоксигемоглобина.

Если отмечается избыточный нагрев канистры с абсорбентом CO₂, следует оценить клиническую ситуацию и рассмотреть возможность отключения пациента от анестезии.

Если медицинский работник подозревает, что абсорбент CO₂ высох, его необходимо заменить перед последующим использованием летучих анестетиков (таких как севофлуран). Необходимо учитывать, что цветовой показатель не всегда изменяется после высыхания. Поэтому отсутствие значительного изменения цвета не следует воспринимать как гарантию надлежащего увлажнения. Абсорбенты CO₂ необходимо регулярно заменять вне зависимости от состояния цветного индикатора.

Анестезиологические аппараты должны быть полностью отключены после использования, целостность упаковки новых абсорбентов CO₂ следует проверять перед использованием, а температуру канистр с абсорбентами CO₂ следует контролировать при использовании.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Хорошо контролируемых адекватных исследований севофлурана беременным нет, поэтому его можно применять беременным только по жизненным показаниям.

Опубликованы исследования на животных относительно применения некоторых анестетиков/седативных препаратов, в которых сообщалось о неблагоприятном влиянии на развитие мозга в раннем возрасте (см. раздел «Фармакологические свойства. Доклинические данные по безопасности»).

Безопасность применения севофлурана для матери и новорожденного была доказана в клинических исследованиях во время кесарева сечения. Безопасность при применении в родах не изучали.

Севофлуран, как и другие ингаляционные средства, оказывает расслабляющее влияние на матку с потенциальным риском маточного кровотечения, о чем сообщалось в исследовании его применения во время прерывания беременности. Использование во время родов ограничивается одним небольшим исследованием при кесаревом сечении. Клиническое решение должно быть взвешенным при использовании севофлурана при анестезии в акушерстве.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли севофлуран или его метаболиты в грудное молоко. Из-за отсутствия задокументированного опыта у женщины должны прекратить кормление грудью на 48 часов после применения севофлурана.

Фертильность

Исследования на животных не выявили никаких признаков нарушения фертильности при применении севофлурана в дозах до 1 МАК.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Как и при применении других лекарственных средств, пациентов следует предупредить о том, что выполнение действий, требующих умственного внимания, таких как управление транспортным средством или опасными механизмами, может быть нарушено в течение некоторого времени после общей анестезии (см. раздел «Особенности применения»).

После анестезии севофлураном пациентам нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами в течение времени, которое определяет врач индивидуально.

Способ применения и дозы.

Севофлуран необходимо вводить с помощью испарителя, специально калиброванного для применения севофлурана таким образом, чтобы подаваемую концентрацию можно было точно контролировать.

Индукция

Дозу необходимо подбирать индивидуально и повышать до желаемого эффекта в соответствии с возрастом и клиническим статусом пациента. Можно вводить короткодействующий барбитурат или другое внутривенное средство для индукции, после чего ингаляцией ввести севофлуран. Для индукции севофлуран можно вводить в кислороде или смеси кислорода с закисью азота.

У взрослых при инспирации севофлурана в концентрации до 5% обычно достигается хирургическая анестезия менее чем за 2 минуты. У детей при инспирации севофлурана в концентрации до 7% обычно достигается хирургическая анестезия менее чем за 2 минуты.

Альтернативно для индукции пациентам, не получившим премедикацию, можно применять инспирацию севофлурана в концентрации до 8%.

Поддержка

Хирургический уровень анестезии можно поддерживать с помощью концентраций от 0,5 до 3% севофлурана с закисью азота или без него (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

МАК севофлурана снижается с возрастом и при добавлении закиси азота. Средняя концентрация севофлурана, необходимая для достижения МАК у пациентов в возрасте 80 лет, составляет примерно 50% от концентрации, необходимой для пациентов в возрасте 20 лет.

В таблице приведены средние показатели МАК для разных возрастов.

Таблица 1

МАК севофлурана для взрослых и детей в зависимости от возраста пациента		
Возраст пациентов	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65 % N ₂ O/35 % O ₂ *
0–1 месяц**	3,3 %	2,0 %
1 месяц – < 6 месяцев	3,0 %	
6 месяцев – < 3 лет	2,8 %	
3–12 лет	2,5 %	
25 лет	2,6 %	1,4 %
40 лет	2,1 %	1,1 %

60 лет	1,7 %	0,90 %
80 лет	1,4 %	0,70 %

* Для детей в возрасте 1 – < 3 лет использовался 60% N2O/40% O2.

** Доношенные новорожденные. У недоношенных новорожденных МАК не было определено.

Выход из анестезии

После анестезии севофлураном время выхода из анестезии обычно короткое. Таким образом, пациенты могут нуждаться в раннем послеоперационном обезболивании.

Любое неиспользованное лекарственное средство или остатки следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Дети.

Применение севофлурана доношенным новорожденным возможно с рождения.

Передозировка.

В случае передозировки (подавления дыхательной и сердечной деятельности) необходимо принять следующие меры: прекратить введение лекарственного средства, обеспечить проходимость дыхательных путей, начать искусственную вспомогательную или контролируемую вентиляцию с кислородом и поддерживать адекватную сердечно-сосудистую функцию.

Побочные реакции.

Как и все сильнодействующие ингаляционные анестезирующие средства, севофлуран может вызвать дозозависимое угнетение дыхательной и сердечной деятельности. Степень тяжести большинства побочных эффектов легкая и умеренная, побочные реакции преходящие. В послеоперационном периоде часто наблюдаются тошнота, рвота и делирий, которые часто являются последствиями хирургического вмешательства и общей анестезии, могут быть связаны с ингаляционным анестетиком, другими препаратами, назначаемыми интра- или послеоперационно, и ответом пациента на хирургическое вмешательство; их процент подобен проценту возникновения таких явлений при применении других ингаляционных анестезирующих средств.

Побочные реакции, которые наблюдались у пациентов во время клинических исследований

Побочные реакции распределены по системам органов и частоте возникновения (более 10 % – очень часто, 1–10 % – часто, 0,1–1 % – нечасто, 0,1–0,01 % – редко, менее 0,01 % – очень редко, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

У взрослых пациентов очень часто наблюдали тошноту, рвоту, артериальную гипотензию; у пациентов пожилого возраста – артериальную гипотензию, тошноту, брадикардию; у детей очень часто возможно возникновение тошноты, рвоты, возбуждения, кашля. Вид, тяжесть и частота побочных реакций у пациентов, которым применяли севофлуран, такие же, как и у пациентов, которым применяли другие препараты для анестезии.

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения, лейкоцитоз.

Психические расстройства

Очень часто: возбуждение.

Нечасто: спутанность сознания.

Неврологические расстройства

Часто: головокружение, сонливость, головные боли.

Кардиальные нарушения

Очень часто брадикардия.

Часто тахикардия.

Нечасто: полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, аритмия, вентрикулярные экстрасистолы, суправентрикулярные экстрасистолы, экстрасистолы.

Частота неизвестна: пролонгация интервала QT, связанная с веретеноподобной аритмией torsade de pointes.

Сосудистые расстройства

Очень часто: артериальная гипотензия.

Часто: артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Очень часто кашель.

Часто: расстройства дыхания, ларингоспазмы.

Нечасто: апноэ, гипоксия, астма.

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: гиперсаливация.

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: задержка мочи, глюкозурия.

Общие расстройства

Часто: озноб, лихорадка, гипотермия.

Лабораторные исследования

Часто: изменения уровня глюкозы в сыворотке крови, изменения функциональных проб печени⁵, увеличение АЛТ, АСТ, изменения количества лейкоцитов, преходящее повышение уровней неорганических фторидов в сыворотке крови¹.

Нечасто: повышение уровня креатинина, лактатдегидрогеназы.

Травмы, отравления и процедурные осложнения

Часто гипотермия.

Постмаркетинговый опыт применения севофлурана

О побочных реакциях стало известно из спонтанных сообщений, частоту и причинно-следственную связь установить невозможно.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции¹, гиперчувствительность¹, анафилактоидные реакции.

Неврологические расстройства: судороги^{2, 3}, мышечная дистония.

Кардиальные нарушения: остановка сердца⁴, пролонгация интервала QT, связанная с веретеноподобной аритмией torsade de pointes, брадикардия у пациентов с синдромом Дауна.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка¹, свистящие хрипы¹, бронхоспазм, отек легких, апноэ.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность.

Расстройства гепатобилиарной системы: гепатит^{1,2}, печеночная недостаточность^{1,2}, некроз печени^{1,2}.

Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь¹, контактный дерматит¹, отек лица¹, крапивница, зуд.

Общие нарушения: дискомфорт в грудной клетке¹, злокачественная гипертермия.

Со стороны скелетно-мышечной системы: мышечные подергивания.

1 См. раздел «Побочные реакции. Описание отдельных побочных реакций».

2 См. раздел «Особенности применения».

3 См. раздел «Побочные реакции. Дети».

4 Сообщалось об очень редких случаях остановки сердца при применении севофлурана.

5 В редких случаях наблюдались транзиторные изменения функциональных проб печени при применении севофлурана и аналогичных препаратов.

Описание отдельных побочных реакций

Преходящее повышение уровней неорганических фторидов в сыворотке крови может проявляться во время и после анестезии севофлураном. Обычно пиковые концентрации неорганических фторидов достигаются через 2 ч после окончания анестезии севофлураном и через 48 ч возвращаются к предоперационным уровням; в клинических исследованиях повышенные концентрации фторидов не ассоциировались с ухудшением функции почек.

В послеоперационном периоде регистрировались редкие случаи гепатита. Кроме того, в постмаркетинговом периоде были редкие сообщения о печеночной недостаточности и некрозе печени, связанные с применением сильнодействующих летучих анестетиков, включая севофлуран, однако связь с севофлураном не была окончательно доказана (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о редких случаях гиперчувствительности (включая контактный дерматит, сыпь, одышку, свистящее дыхание, дискомфорт в груди, отек лица или анафилактическая реакция), полученные, особенно при длительном применении ингаляционных анестетиков, включая севофлуран.

У восприимчивых лиц сильнодействующие ингаляционные средства для анестезии могут инициировать костно-мышечное гиперметаболическое состояние, в результате чего повышается потребность в кислороде и развивается клинический синдром, известный как злокачественная гипертермия (см. раздел «Особенности применения»).

Дети

Применение севофлурана было связано с судорогами. Многие из них имели место у детей, начиная с двухмесячного возраста, и молодых взрослых, большинство из которых не имели факторов риска развития судорог. Клиническое решение должно быть взвешено при применении севофлурана пациентам, которые могут иметь риск развития судорог (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщение о побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.de.gov.ua>.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Упаковка.

По 250 мл в бутылках алюминиевых, герметично закрытых адаптерами Ю-Филл (U-Fill) для бесконтактной заправки испарителя. По 1 бутылке в коробке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО "Юрия-Фарм".

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Украина, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108. Тел.: (044) 281-01-01.