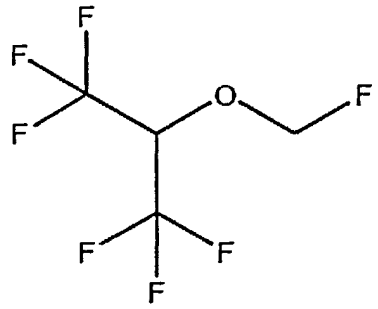
Инструкция
по медицинскому применению препарата
Севоран

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Севоран
Международное непатентованное название: Севофлуран
Лекарственная форма: Жидкость для ингаляций
Состав: Севофлуран 100%
Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость.
Структурная формула:



Характеристики: Севофлуран – это не воспламеняющееся жидкое средство для общей анестезии, которое применяют с помощью испарителя. Он представляет собой фторированное производное метилизопропилового эфира.
Химическое название: 1,1,1,3,3,3 – гексафтор – 2 – (фторметокси) пропил.
Молекулярная масса: 200.05.
Севофлуран имеет следующие физические и химические свойства:

Расчетное давление паров в мм рт. ст.**	157 мм рт. ст. при 20°С
	197 мм рт. ст. при 25°С
	317 мм рт. ст. при 36°С

**Уравнение для расчета давления паров, мм рт. ст.: $\log_{10}P=A+B/T$, где:
A = 8,086, B = -1726,68, T=°C+273,16°K (Кельвина)
Коэффициенты распределения при 37°С

Кровь/газ	0,63-0,69
Вода/газ	0,36
Оливковое масло/газ	47,2-53,9
Головной мозг/газ	1,15

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

Проводящая резина	14,0
Бутиловая резина	7,7
Поливинилхлорид	17,4
Полиэтилен	1,3

Севофлуран не огнеопасен и не взрывоопасен, что соответствует требованиям Международной электротехнической комиссии 601-2-13.
Севофлуран не содержит добавок или химических стабилизаторов. Севофлуран не едкий. Он смешивается с этанолом, эфиром, хлороформом и бензолом и плохо растворим в воде.

Продукты распада севофлурана

Севофлуран сохраняет стабильность, если его хранить при нормальном комнатном освещении. В присутствии сильных кислот или под действием тепла существенного распада севофлурана не происходит. Севофлуран не вызывает коррозию нержавеющей стали, меди, алюминия, меди, покрытой никелем, меди, покрытой хромом, и медно-бериллиевого сплава.

Анестетик может разрушаться при контакте с поглотителем CO_2 в наркозном аппарате. При использовании свежих поглотителей, согласно рекомендациям, разрушение севофлурана минимально, продукты распада не определяются и не токсичны. Разрушение севофлурана и образование продуктов распада увеличивается при повышении температуры поглотителя, использовании сухого поглотителя (особенно содержащего калия гидроксид, например, Baralyme®), при повышении концентрации севофлурана и снижении потока свежего газа. Разрушение севофлурана под действием щелочей протекает по двум путям. В первом от молекулы отщепляется фтороводород и образуется пентофторизопропилфторметиловый эфир (соединение А). Разрушение севофлурана по второму пути происходит только при наличии сухого поглотителя CO_2, при этом севофлуран превращается в гексафторизопропанол и формальдегид. Гексафторизопропанол не активен, не генотоксичен, быстро соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма, токсичность сравнима с токсичностью севофлурана. Формальдегид присутствует в реакциях нормального метаболизма и при контакте с пересушенным сорбентом в свою очередь распадается до метанола и формиата. Из формиата в дальнейшем под действием высокой температуры образуется монооксид углерода. Метанол может реагировать с соединением А , в результате метоксилирования дополнительно образуется соединение В. При дальнейшем отщеплении фтороводорода из соединения В образуются соединения С, D и Е. Формальдегид, метанол, монооксид углерода, соединение А и, возможно, некоторые продукты распада, соединения В, С и D могут образоваться при контакте препарата с очень сухим поглотителем, особенно, если он содержит калия гидроксид (например, Baralyme®).

Фармакотерапевтическая группа: средство для ингаляционной анестезии.
Код АТХ: N01AB08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Севофлуран обеспечивает быстрое введение в анестезию и быстрый выход из нее.

Глубина анестезии может быстро меняться в зависимости от изменения концентрации севофлурана во вдыхаемой смеси.

Индукция анестезии севофлураном сопровождается незначительно выраженным возбуждением или минимальными признаками раздражения верхних дыхательных путей, не вызывает избыточную секрецию в трахеобронхиальном дереве и стимуляцию центральной нервной системы. Как и другие мощные средства для ингаляционной анестезии, севофлуран вызывает дозозависимое подавление дыхательной функции и снижение артериального давления (АД). В исследованиях у детей было показано, что встречаемость кашля была статистически реже при применении масочного вводного наркоза севофлураном, чем галотаном. Порог аритмогенного действия эпинефрина при применении севофлурана такой же, как при применении изофлурана, и выше, чем при применении галотана. Встречаемость ишемии миокарда и инфаркта миокарда у больных с факторами риска этих заболеваний сопоставима при применении севофлурана и изофлурана.

Влияние на кровообращение в головном мозге (внутричерепное давление, церебральный кровоток, церебральный метаболизм кислорода, церебральное перфузионное давление) также сопоставимо у севофлурана и изофлурана. Севофлуран оказывает минимальное действие на внутричерепное давление и не снижает реакцию на CO_2. Севофлуран не

влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе (примерно до 9 ч).
Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это концентрация, при которой 50% пациентов не имеют двигательной ответной реакции на однократное раздражение (надрез кожи). МАК севофлурана в различных возрастных группах приведены в разделе "Способ применения и дозы".
МАК севофлурана в кислороде составляет 2,05% у 40-летнего взрослого человека. МАК севофлурана, как и других галогенизированных препаратов, снижается с возрастом и при добавлении динитрогена оксида.
Фармакокинетика
Растворимость
Низкая растворимость севофлурана в крови обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в общую анестезию и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Соотношение альвеолярной концентрации в конце вдоха и концентрации во вдыхаемой смеси через 30 мин после ингаляции севофлурана составило 0,85. В фазу выведения соотношение альвеолярных концентраций через 5 мин равнялось 0,15.
Распределение и метаболизм
Быстрое выведение севофлурана из легких сводит к минимуму метаболизм препарата. У человека менее 5% всасываемой дозы севофлурана метаболизируется под действием цитохрома Р450 (изофермент CYP2E1) в гексафторизопропанол с высвобождением неорганического фтора и диоксида углерода (или одного диоксида углерода). Образующийся гексафторизопропанол не активен, не генотоксичен, быстро соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма почками, токсичность сравнима с токсичностью севофлурана. Другие пути метаболизма севофлурана не установлены. Он является единственным фторированным летучим средством для наркоза, не метаболизирующимся до трифторуксусной кислоты.
Концентрация ионов фтора зависит от длительности общей анестезии, концентрации введенного севофлурана и состава смеси для наркоза.
Барбитураты не вызывают дефторирование севофлурана.
Примерно у 7% взрослых, у которых в клинических исследованиях измеряли концентрации неорганического фтора, они превышали 50 мкмоль/л; клинически значимых изменений функции почек ни у одного из этих пациентов не выявили.

Показания к применению
Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам.
- Подтвержденная или подозреваемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии.
- Период кормления грудью.

С осторожностью: почечная недостаточность, внутричерепная гипертензия, нейромышечные заболевания и ишемическая болезнь сердца (см. «Особые указания»).

Применение в период беременности и лактации
В репродуктивных исследованиях у животных севофлуран в дозах до 1 МАК не оказывал влияния на репродуктивную функцию и повреждающего действия на плод.
Исследования у беременных женщин не проводились.

53978

Севофлуран можно применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода.
Так как сведений о выведении севофлурана с грудным молоком нет, женщинам, кормящим грудью, следует воздержаться от грудного вскармливания в период применения препарата.

Роды
В клиническом исследовании продемонстрирована безопасность севофлурана для матери и новорожденного при его применении для общей анестезии при кесаревом сечении. Безопасность севофлурана во время родовой деятельности и при обычных родах не установлена.

Способ применения и дозы
Премедикация
Средства для премедикации должны подбираться анестезиологом индивидуально.
Общая анестезия во время хирургических вмешательств
Во время общей анестезии необходимо знать концентрацию севофлурана, поступающего из испарителя. Для точного контроля подаваемой концентрации севофлурана должны быть использованы специально калиброванные для него испарители.
Введение в общую анестезию
Дозу подбирают индивидуально и титруют до достижения необходимого эффекта с учетом возраста и состояния больного. Перед ингаляцией севофлурана могут быть введены быстродействующий барбитурат или другой препарат для внутривенной вводной общей анестезии. Для введения в общую анестезию севофлуран можно применять в смеси с кислородом или с кислородом и динитрогена оксидом. Перед хирургическими вмешательствами ингаляция севофлурана в концентрации до 8% обычно обеспечивает введение в общую анестезию менее, чем за 2 мин как у взрослых, так и детей.
Поддерживающая общая анестезия
Необходимый уровень общей анестезии можно поддерживать путем ингаляции севофлурана в концентрации 0,5-3% в сочетании с динитрогена оксидом или без него.

Значения МАК для взрослых и детей с учетом возраста

Возраст больного (лет)	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65% динитрогена оксид/35% O_2
0-1 мес*	3.3%	
1-<6 мес	3.0%	
6 мес- < 3года	2.8%	2.0%**
3-12	2.5%	
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	0.7%

*Доношенные новорожденные. МАК у недоношенных новорожденных не определяли.
** У детей от 1 года до 3-х лет применяли 60% динитрогена оксид/40% O_2.

С возрастом МАК снижается. Средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК у 80-летнего человека, составляет примерно 50% от таковой у 20-летнего пациента.
Выход из общей анестезии
Больные обычно быстро выходят из общей анестезии севофлураном. В связи с этим им может раньше потребоваться послеоперационная анальгезия.

53978

Побочное действие

Как и все мощные средства для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Большинство нежелательных реакций являются легкими или умеренными и преходящими. Часто после операции и общей анестезии отмечаются тошнота и рвота, которые могут быть связаны с ингаляционными анестетиками, другими препаратами, назначаемыми интраоперационно или в послеоперационном периоде, а также с реакцией больного на хирургическое вмешательство.

Наиболее частые побочные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях, представлены по системам органов с указанием частоты.

Со стороны нервной системы: ажитация (у взрослых 7-9%, у детей 15%), сонливость (9%), головокружение (4%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия (5%), тахикардия (2-6%), снижение АД (4-11%), повышение АД (2%).

Со стороны системы дыхания: кашель (5-11%), нарушения дыхания (2-8%), ларингоспазм (2-8%).

Со стороны системы пищеварения: тошнота (25%), рвота (18%), повышенное слюноотделение (4%).

Другое: озноб (6%), лихорадка (1%), преходящие нарушения показателей функции печени, повышение концентрации глюкозы и числа лейкоцитов, повышение концентрации фторидов*.

Далее приведены побочные эффекты, зарегистрированные при постмаркетинговых наблюдениях и связь которых с приемом препарата не установлена:

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции**, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны нервной системы: судороги, дистония.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца (<0,01%).

Со стороны системы дыхания: бронхоспазм, одышка**, свистящее дыхание**.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени.

Со стороны кожи: сыпь**, крапивница, зуд, контактный дерматит**, отек лица**.

Другое: злокачественная гипертермия***, дискомфорт в грудной клетке**.

*Во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточной концентрации неорганических фторидов. Обычно их концентрация достигает максимума в течение 2 ч после прекращения введения севофлурана и возвращается к дооперационному значению в течение 48 ч. В клинических исследованиях повышение концентрации фторидов не приводило к нарушениям функции почек.

**Эффект возможно ассоциирован с реакциями гиперчувствительности, особенно связанными с длительным применением ингаляционных анестетиков.

***<u>Злокачественная гипертермия</u>

У восприимчивых людей мощные средства для ингаляционной анестезии, включая севофлуран, могут вызвать состояние гиперметаболизма скелетных мышц, что приводит к увеличению их потребности в кислороде и развитию клинического синдрома, известного как злокачественная гипертермия. Первым признаком этого синдрома является гиперкапния, а также могут наблюдаться ригидность мышц, тахикардия, одышка, цианоз, аритмии и/или нестабильность АД. Некоторые из этих неспецифических симптомов могут также появиться при легком наркозе, острой гипоксии, гиперкапнии и гиповолемии. Лечение злокачественной гипертермии предполагает отмену препаратов, вызвавших ее развитие, внутривенное введение дантролена и поддерживающую симптоматическую

терапию. Позднее может развиться почечная недостаточность, поэтому следует контролировать и по возможности поддерживать диурез.

Передозировка

В случае передозировки необходимо прекратить введение севофлурана, поддерживать проходимость дыхательных путей, начать вспомогательную или контролируемую вентиляцию легких с введением кислорода и поддерживать адекватную функцию сердечно-сосудистой системы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Безопасность и эффективность севофлурана подтверждена при одновременном применении с различными лекарственными средствами, которые часто используются в хирургической практике, в том числе с влияющими на функцию центральной и вегетативной нервной системы, миорелаксантами, противомикробными препаратами, включая аминогликозиды, гормонами и их синтетическими заменителями, препаратами крови и сердечно-сосудистыми средствами, включая эпинефрин.

Было показано, что другие фторированные летучие соединения для ингаляционной анестезии вытесняют лекарственные средства из связи с белками крови и тканей in vitro. Способность севофлурана вытеснять лекарственные средства из связи с сывороточными и тканевыми белками не изучалась. Однако, в клинических исследованиях нежелательных эффектов при назначении севофлурана пациентам, принимающим лекарственные средства с высокой связывающей способностью с белками плазмы и низким объемом распределения (например, фенитоин), не наблюдалось.

Барбитураты, бензодиазипины, наркотические анальгетики

Севофлуран можно применять с барбитуратами, а также с бензодиазепинами и наркотическими анальгетиками.

Бензодиазепины и наркотические анальгетики предположительно снижают МАК севофлурана.

Динитрогена оксид

МАК севофлурана снижается при одновременном применении динитрогена оксида. Эквивалент МАК снижается примерно на 50% у взрослых и примерно на 25% у детей.

Миорелаксанты

Севофлуран оказывает действие на интенсивность и длительность нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами. При введении севофлурана в качестве дополнения к общей анестезии алфентанилом-динитрогена оксидом он усиливает эффект панкурония бромида, векурония бромида и атракурия безилата. При назначении этих миорелаксантов в сочетании с севофлураном их дозы следует скорректировать так же, как в случае применения с изофлураном. Влияние севофлурана на эффект суксаметония и длительность действия деполяризующих миорелаксантов не изучалось.

Так как усиление действия миорелаксантов наблюдается через несколько минут после начала ингаляции севофлурана, снижение дозы миорелаксантов во время вводной общей анестезии может привести к задержке интубации трахеи или неадекватному расслаблению мышц.

Среди недеполяризующих миорелаксантов изучено взаимодействие с векурония бромидом, панкурония бромидом и атракурия безилатом. Хотя специальные рекомендации по их применению отсутствуют, тем не менее, (1) при эндотрахеальной интубации не следует снижать дозы недеполяризующих миорелаксантов; (2) при поддержании общей анестезии дозы недеполяризующих миорелаксантов, вероятно, должны быть ниже, чем при наркозе динитрогена оксидом/наркотическими анальгетиками. Дополнительные дозы миорелаксантов вводят с учетом ответа на стимуляцию нервов.

Несовместимость
Сведения отсутствуют.

Особые указания
Общие рекомендации
Препарат Севоран может применяться только специалистами, имеющими опыт проведения общей анестезии, в отделениях, оборудованных всем необходимым для восстановления проходимости дыхательных путей, проведения искусственной вентиляции легких, оксигенотерапии и реанимации.
Глубина общей анестезии может легко и быстро меняться, поэтому для подачи Севорана следует использовать только специально калиброванные испарители. При увеличении концентрации препарата может наблюдаться нарастание артериальной гипотензии и угнетение дыхательной функции.
Были получены отдельные сообщения об удлинении интервала QT, очень редко связанном с тахикардией типа «пируэт» (в отдельных случаях летальные). Препарат Севоран следует применять с осторожностью пациентам, подверженным данным осложнениям.
Увеличение концентрации севофлурана для поддерживания общей анестезии вызывает дозозависимое снижение АД. Чрезмерное снижение АД может быть связано с глубокой общей анестезией; в таких случаях его можно повысить путем уменьшения концентрации подаваемого севофлурана.
При применении препарата Севоран, как и других средств для общей анестезии, у больных с ишемической болезнью сердца необходимо поддерживать стабильную гемодинамику, чтобы избежать ишемии миокарда.

После выхода из анестезии пациентам требуется дополнительное наблюдение до перевода в профильное отделение.
Замена пересушенных сорбентов CO_2
При применении Севорана в аппаратах для наркоза, содержащих пересушенные сорбенты CO_2 (особенно с калия гидроксидом - Baralyme®), описаны редкие случаи чрезмерного перегревания и/или спонтанного воспламенения аппаратов для наркоза. При перегревании резервуаров с сорбентом CO_2 может наблюдаться необычная задержка повышения или неожиданное снижение вдыхаемой концентрации препарата Севоран.
Экзотермическая реакция распада севофлурана с образованием продуктов деградации, которая происходит при взаимодействии севофлурана с сорбентом CO_2, усиливается, если сорбент высыхает, например, при длительном воздействии сухого газа. Образование продуктов разложения севофлурана (метанола, формальдегида, монооксида углерода, и компонентов A, B, C и D) наблюдалось в дыхательном контуре экспериментальных наркозных аппаратов с пересушенными сорбентами, когда концентрация севофлурана достигала максимума (8%) в течение 2-х и более часов. Концентрации формальдегида образующиеся в подобных условиях достигали значений, способных вызвать слабое раздражение дыхательных путей. Клиническая оценка воздействия продуктов деградации севофлурана на организм в экстремальных условиях не проводилась.
Если анестезиолог подозревает, что сорбент CO_2 пересушен, то его следует заменить перед применением севофлурана. При пересыхании сорбента CO_2 цвет индикатора меняется не всегда. Следовательно, отсутствие изменений цвета индикатора нельзя считать подтверждением адекватной гидратации. Сорбенты CO_2 необходимо регулярно менять независимо от цвета индикатора.
Нейромышечные заболевания

Применение средств для ингаляционной анестезии у детей вызывало в редких случаях повышение концентрации калия в сыворотке, что приводило к развитию сердечных аритмий и смерти в послеоперационном периоде. Риск выше у пациентов со скрытыми и клинически проявляющимися нейромышечными заболеваниями, в особенности у больных с миодистрофией Дюшена. В некоторых случаях имелась связь развития указанных осложнений с одновременным применением суксаметония. У данных пациентов наблюдалось также значительное увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке и миоглобинурия, но, несмотря на некоторое сходство с проявлениями злокачественной гипертермии, у них никогда не отмечалась мышечная ригидность или симптомы, связанные с повышенным метаболизмом в мышцах. Следует немедленно начать мероприятия по купированию гиперкалиемии и устойчивой аритмии и провести обследование для выявления латентно протекающего нейромышечного заболевания.

Нарушение функции почек

Безопасность препарата Севоран в этой группе пациентов окончательно не установлена, его следует применять с осторожностью у больных почечной недостаточностью.

Галогенсодержащие средства для ингаляционной анестезии

Есть данные, что применение галогенсодержащих анестетиков в анамнезе, особенно в течение предыдущих 3 месяцев, могут увеличивать риск печеночной недостаточности.

Нейрохирургические вмешательства

Если у больного имеется угроза повышения внутричерепного давления, то Севоран следует применять с осторожностью в сочетании с мерами, направленными на снижение внутричерепного давления, такими как гипервентиляция.

Влияние на способность к управлению автомобилем или работу с техникой, требующей особого внимания

Хотя после прекращения подачи севофлурана сознание обычно восстанавливается через несколько минут, его влияние на когнитивные функции в течение 2-3 дней после общей анестезии не изучалось. В течение нескольких дней после применения севофлурана, как и других средств для общей анестезии, могут отмечаться небольшие изменения настроения. Пациентов следует информировать о том, что после общей анестезии может ухудшиться способность к выполнению различных задач, требующих быстроты психомоторных реакций, таких как вождение автомобиля или работу с техникой, требующей особого внимания.

Форма выпуска

Жидкость для ингаляций.

По 100 мл или 250 мл во флаконах из полиэтилена нафталата темного цвета, закрытом навинчивающимся алюминиевым колпачком с прокладкой из полиэтилена, или специальной укупорочной системой (типа Quick-fill) из полиацеталя/полиэтилена. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке или шесть флаконов с инструкцией по применению в коробку из гофрированного картона с картонным разделителем.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15° до 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в плотно закрытом флаконе.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту. Для использования в стационаре.

Название и адрес производителя:
Эбботт Лэбораториз Лимитед, Великобритания, произведено Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания.
Куинборо, Кент ME11 5EL Великобритания
Aesica Queenborough Limited,
Queenborough, Kent ME11 5EL, UK

Представительство компании Эбботт Лэбораториз в России:
141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр.5, Химки Бизнес Парк. Тел. (495) 258 42 70, факс (495) 258 42 71.

Менеджер регуляторного отдела
представительства Эбботт Лэбораториз Е.А.Пронина

CCCDS02190510

Представительство фирмы * ГРП при МО РФ № 6904 * Эбботт Лэборатория С.А. * (Швейцария) * АВВОТТ LABORATORIES S.A. * Abbott Laboratories Для документов * МОСКВА *

МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
ФГБУ НЦЭСМП

53978