

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Севактон, жидкость для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: севофлуран.

В 1 флаконе 50 мл содержится 50 мл севофлурана 100 %.

В 1 флаконе 100 мл содержится 100 мл севофлурана 100 %.

В 1 флаконе 250 мл содержится 250 мл севофлурана 100 %.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Жидкость для ингаляций.

Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей в возрасте от 0 месяцев при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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 пациента. Перед ингаляцией севофлураном 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 севофлураном 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 пациента (лет)	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65 % динитрогена оксид/35 % O ₂
0-1 мес*	3,3 %	2,0 %**
1 мес - < 6 мес	3,0 %	
6 мес - < 3 года	2,8 %	
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		

Выход из общей анестезии

Пациенты обычно быстро выходят из общей анестезии севофлураном. В связи с этим им может раньше потребоваться послеоперационная анальгезия.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

С возрастом МАК снижается. Средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК у 80-летнего пациента, составляет примерно 50 % от таковой у 20-летнего пациента.

Дети

В таблице 1 приведены средние показатели МАК для детей разных возрастных групп.

Способ применения

При вводной и поддерживающей общей анестезии севофлуран применяют в виде ингаляции в смеси с кислородом или с кислородом и динитрогена оксидом.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам (например, наличие в анамнезе связанных с использованием данных

препаратов случаев гепатотоксичности, обычно включая повышение активности «печеночных» ферментов, лихорадку, лейкоцитоз и/или эозинофилию).

- Подтвержденная или подозреваемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Севактон применять с осторожностью:

- почечная недостаточность
- повышенное внутричерепное давление
- нейромышечные заболевания
- митохондриальные заболевания
- ишемическая болезнь сердца
- нарушения функции печени
- одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушение функций печени
- склонность к возникновению судорог
- применение при акушерских операциях
- склонность к удлинению QT и тахикардия типа «пируэт» в анамнезе
- одновременное применение с β -симпатомиметиками, такими как изопреналин и с α - и β -симпатомиметиками, такими как эпинефрин и норэпинефрин из-за возможного риска развития желудочковой аритмии
- одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов.

Общие рекомендации

Препарат Севактон может применяться только специалистами, прошедшими обучение по проведению общей анестезии, в отделениях, оборудованных всем необходимым для обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения искусственной вентиляции легких, оксигенотерапии и реанимации.

Применение севофлурана может привести к угнетению дыхания; данный эффект может усиливаться премедикацией наркотическими анальгетиками или применением других препаратов, способных вызывать угнетение дыхания. Необходимо осуществлять контроль и поддержание дыхательной функции пациента.

Следует осуществлять контроль всех пациентов, у которых проводится анестезия при помощи севофлурана, включая мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), артериального

давления (АД), насыщения кислородом и парциального давления углекислого газа (CO_2) в конце выдоха.

Во время анестезии повышение концентрации севофлурана ведет к развитию дозозависимого снижения АД. Поскольку севофлуран нерастворим в крови, указанные гемодинамические изменения могут наступать раньше, чем в случае применения других ингаляционных анестетиков. Глубокая анестезия может быть связана со значительным снижением артериального давления и угнетением дыхания; для коррекции указанных явлений рекомендуется уменьшить концентрацию севофлурана в газовой смеси.

Следует обратить особое внимание при подборе дозы севофлурана у пациентов с гиповолемией, гипотензией или с другими гемодинамическими нарушениями, развивающимися, например, вследствие сопутствующего лечения.

Концентрация препарата, поступающего из испарителя, должна быть точно известна. Так как ингаляционные анестетики различаются по физическим свойствам, для подачи препарата Севактон следует использовать только специально калиброванные испарители для препарата Севактон. Дозирование препарата при проведении общей анестезии должно быть подобрано индивидуально в зависимости от реакции пациента. При углублении общей анестезии 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 Севактон следует применять с осторожностью пациентам, подверженным данным осложнениям.

Были получены отдельные сообщения о случаях желудочковой аритмии у пациентов детского возраста с болезнью Помпе.

Препараты для общей анестезии, включая препарат Севактон, следует применять с осторожностью пациентам с митохондриальными заболеваниями.

Увеличение концентрации севофлурана для поддержания 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 Севактон, как и других средств для общей анестезии, у пациентов 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.

Поскольку при применении севофлурана имеет место быстрый выход из наркоза, может

возникнуть необходимость в раннем купировании послеоперационной боли. Несмотря на то, что восстановление сознания при анестезии севофлураном обычно происходит в течение нескольких минут, влияние препарата на интеллектуальные функции в течение 2-3 дней после анестезии не изучалось. Как при применении других анестетиков, могут наблюдаться небольшие изменения в настроении, которые могут сохраняться в течение нескольких дней после анестезии. Быстрый выход из наркоза у детей может сопровождаться ажитацией и снижением коммуникативных способностей (примерно в 25 % случаев).

Замена пересушенных сорбентов CO₂

При применении препарата Севактон в аппаратах для наркоза, содержащих пересушенные сорбенты CO₂ (в особенности содержащие калия гидроксид), описаны редкие случаи чрезмерного перегрева и/или спонтанного задымления и/или воспламенения аппаратов для наркоза. При перегревании резервуаров с сорбентом CO₂ может наблюдаться необычная задержка повышения или неожиданное снижение вдыхаемой концентрации препарата Севактон, несмотря на имеющиеся настройки испарителя.

Экзотермическая реакция разложения севофлурана с образованием продуктов этого разложения, происходящая при взаимодействии севофлурана с сорбентом CO₂, усиливается, если сорбент высыхает; например, при длительном прохождении сухого газа через резервуар с сорбентом CO₂. Образование продуктов разложения севофлурана (метанола, формальдегида, монооксида углерода, и компонентов А, В, С 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 разложения севофлурана на организм в экстремальных условиях не проводилась.

Если анестезиолог подозревает, что сорбент CO₂ пересушен, то его следует заменить перед применением севофлурана. При пересыхании сорбента CO₂ цвет индикатора меняется не всегда. Следовательно, отсутствие изменений цвета индикатора нельзя считать подтверждением адекватной гидратации. Сорбенты CO₂ необходимо регулярно менять независимо от цвета индикатора.

Гиперкалиемия в периоперационном периоде

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 пациентов с миодистрофией Дюшенна. В большинстве случаев имелась связь развития указанных осложнений с одновременным применением суксаметония. У данных пациентов наблюдались также значительное увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке и в некоторых случаях изменения состава мочи, указывающие на миоглобинурию.

Несмотря на некоторое сходство с проявлениями злокачественной гипертермии, ни в одном из этих случаев не были отмечены 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 применения препарата Севактон у этой группы пациентов окончательно не установлена, его следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Материалы контролируемых исследований с низкой скоростью подачи газовой смеси ограничены, тем не менее, клинические и экспериментальные данные указывают на возможность поражения почек, предположительно за счёт компонента А. Согласно этим данным, применение севофлурана в течение более 2 МАК × часов при скорости подачи газовой смеси менее 2 л/мин может быть связано с развитием протеинурии и глюкозурии.

Уровень экспозиции компонента А, при котором возможна клиническая нефротоксичность, не установлен; тем не менее, следует учитывать все факторы, ведущие к увеличению экспозиции компонента А у человека, в особенности продолжительность экспозиции, скорость подачи газовой смеси и концентрацию севофлурана. В ходе анестезии следует титровать концентрацию вдыхаемого севофлурана и контролировать скорость подачи газовой смеси, чтобы свести экспозицию компонента А к минимуму. Для этого экспозиция севофлурана не должна превышать 2 МАК × часов, при скорости подачи от 1 до < 2 л/мин. Скорость подачи газовой смеси < 1 л/мин использовать не рекомендуется.

Клинический опыт применения севофлурана у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 1,5 мг/дл) ограничен; таким образом, безопасность препарата у этих пациентов не установлена.

Нарушение функции печени

В постмаркетинговых наблюдениях были зарегистрированы очень редкие случаи нарушений функции печени (от легких до тяжелых) или гепатита (с желтухой или без нее) в послеоперационном периоде.

Севофлуран должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, а также при совместном применении препаратов, способных вызывать нарушение функции печени.

Есть данные, что применение галогенсодержащих анестетиков в анамнезе, особенно в течение предыдущих 3 месяцев, может увеличивать риск развития поражения печени.

Имеются сообщения о том, что экспозиция галогенсодержащих углеводородов в анамнезе может увеличивать риск повреждений печени.

Сообщалось о редких случаях легкой, умеренной или серьезной послеоперационной дисфункции печени или гепатита (с желтухой или без нее). Рекомендуется проявлять осторожность при применении севофлурана на фоне нарушений деятельности печени или у пациентов, которые получают лечение препаратами, заведомо вызывающими дисфункцию печени. У пациентов, перенесших после применения других ингаляционных анестетиков повреждение печени, желтуху, лихорадку неясного генеза или эозинофилию, рекомендуется избегать применения севофлурана, если существует возможность проведения общей анестезии с помощью препаратов для внутривенного введения или регионарной анестезии.

Злокачественная гипертермия

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. Также могут наблюдаться ригидность мышц, тахикардия, учащенное дыхание, цианоз, аритмии и/или нестабильность АД. Некоторые из этих неспецифических симптомов могут также появиться при легком наркозе, острой гипоксии, гиперкапнии и гиповолемии.

В клинических исследованиях был зарегистрирован один случай злокачественной гипертермии. Кроме того, о случаях развития злокачественной гипертермии (в том числе со смертельным исходом) сообщалось в постмаркетинговых наблюдениях.

Лечение злокачественной гипертермии предполагает отмену препаратов, вызвавших ее развитие (например, севофлурана), внутривенное введение дантролена (детальная информация по применению дантролена приведена в его инструкции по применению) и поддерживающую интенсивную симптоматическую терапию, включая поддержание нормальной температуры тела, функций дыхания и кровообращения, контроль водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Позднее может развиваться почечная недостаточность, поэтому следует контролировать и по возможности поддерживать диурез.

Нейрохирургические вмешательства

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

Судороги

Имеются сообщения о редких случаях возникновения судорог, связанных с применением севофлурана.

Применение севофлурана связывалось с приступами судорог у детей и молодых взрослых, а также пожилых людей без предрасполагающих факторов риска. Необходимо тщательное обследование пациентов с риском развития судорог перед применением севофлурана. У детей глубина анестезии должна быть ограничена. При подборе дозы севофлурана у пациентов с риском развития судорог необходимо провести ЭЭГ для оптимизации дозирования севофлурана.

Анестезия в акушерстве

Следует соблюдать осторожность при применении севофлурана в акушерской практике. Севофлуран обладает расслабляющим действием на матку, что может увеличить риск маточного кровотечения, о чем свидетельствует исследование, выполненное при прерывании беременности. Имеющиеся данные подтверждают безопасность применения севофлурана для матери и ребенка при проведении планового кесарева сечения. Безопасность севофлурана при родоразрешении через естественные родовые пути не изучалась.

Дети

Известны случаи возникновения судорог на фоне применения севофлурана. Многие из этих случаев имели место у детей (начиная с двухмесячного возраста) и подростков; у большинства из них не имелось факторов риска развития судорог.

Севофлуран должен применяться с осторожностью у пациентов со склонностью к развитию судорог.

У детей, которым назначали севофлуран для индукции анестезии, наблюдали дистонические движения, исчезающие самостоятельно, не требуя лечения. Причинно-следственная связь с севофлураном не подтверждена.

Дети с синдромом Дауна имеют повышенный риск возникновения брадикардии и гипотензии во время и после индукции севофлураном.

В некоторых опубликованных исследованиях с участием детей были описаны случаи когнитивного дефицита после многократного или длительного воздействия анестетиков в раннем возрасте. Эти исследования имеют существенные ограничения, и неясно, связаны

ли наблюдаемые эффекты с введением анестетиков/седативных средств или другими факторами, такими как хирургическое вмешательство или основное заболевание. Кроме того, более поздние исследования не подтвердили эти результаты.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 аналогами, препаратами крови и сердечно-сосудистыми средствами, включая эпинефрин.

Препараты, рекомендуемые для совместного применения с осторожностью

Бета-симпатомиметики

Бета-симпатомиметики, такие как изопреналин и альфа- и бета-симпатомиметики, такие как эпинефрин и норэпинефрин должны применяться с осторожностью при совместном применении с севофлураном из-за возможного риска развития желудочковой аритмии.

Неизбирательные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

Неизбирательные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО): существует опасность развития гипертонического криза в ходе проведения операции. Рекомендуется прекратить лечение неизбирательными ингибиторами МАО за 2 недели до проведения операции.

Блокаторы «медленных кальциевых каналов»

Применение севофлурана может вызывать выраженное снижение артериального давления у больных, получающих блокаторы «медленных кальциевых каналов», в частности производные дигидропиридина.

Следует проявлять осторожность при применении блокаторов «медленных кальциевых каналов» одновременно с ингаляционными анестетиками из-за риска усиления отрицательного инотропного эффекта.

Препараты, совместное применение с которыми не рекомендуется

Суксаметоний

Одновременное применение суксаметония и ингаляционных анестетиков у детей в редких случаях вызывало повышение уровня калия в сыворотке крови, которое приводило к возникновению сердечной аритмии и смерти в послеоперационном периоде.

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.

Симпатомиметики непрямого действия

Существует риск развития гипертонического криза при совместном применении севофлурана и симпатомиметиков непрямого действия (амфетамины, эфедрин).

Бета-адреноблокаторы

Севофлуран может усиливать отрицательное инотропное, хронотропное и дромотропное действие бета-адреноблокаторов (путем блокирования сердечно-сосудистых компенсаторных механизмов).

Верапамил

Ухудшение атриовентрикулярной проводимости наблюдалось при совместном применении верапамила и севофлурана.

Барбитураты, бензодиазепины, наркотические анальгетики

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

Бензодиазепины и наркотические анальгетики предположительно снижают МАК севофлурана.

Одновременное применение опиоидов, таких как альфентанил и суфентанил, в сочетании с севофлураном может привести к снижению частоты сердечных сокращений, АД и частоты дыхательных движений.

Индукторы изофермента CYP2E1

Лекарственные препараты и прочие вещества, способные вызывать индукцию изофермента CYP2E1 цитохрома P450 (например, изониазид, этанол), могут вызывать усиление метаболизма севофлурана и значительное повышение концентрации фторидов в плазме крови. Одновременное применение севофлурана и изониазида может усиливать гепатотоксическое действие изониазида.

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 бромидом, векурония бромидом и атракурия безилатом. 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 севофлураном, 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. При отсутствии специальных рекомендаций по их применению следует придерживаться следующих правил:

- (1) при интубации трахеи 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.

В случае проведения вводного наркоза внутривенным анестетиком, например, пропופолом, могут потребоваться меньшие концентрации севофлурана.

Препараты Зверобоя продырявленного

У пациентов, которые длительное время принимали препараты, содержащие Зверобой продырявленный, наблюдалась тяжелая гипотензия и задержка выхода из анестезии при применении галогенсодержащих ингаляционных анестетиков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В репродуктивных исследованиях на животных севофлуран в дозах до 1 МАК не оказывал влияния на репродуктивную функцию и повреждающего действия на плод.

Исследования у беременных женщин не проводились.

Севофлуран можно применять при беременности только в случае крайней необходимости. Результаты исследований некоторых анестетиков/седативных средств на животных свидетельствуют об их неблагоприятном воздействии на развитие головного мозга в раннем возрасте.

Исследования на беременных и молодых животных говорят о том, что применение анестетиков и седативных средств, блокирующих NMDA-рецепторы и (или) усиливающих действия ГАМК, длительностью более 3 часов в период быстрого роста головного мозга

или синаптогенеза, может привести к разрушению нейронов и олигодендроцитов в развивающемся мозге и изменениям морфологии синапсов и нейрогенеза при применении препаратов данных групп.

Эти исследования включали анестетики из различных классов лекарственных препаратов. Клиническая значимость этих доклинических данных всё ещё не определена.

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 родах через естественные родовые пути не установлена.

Севофлуран, как и другие препараты для ингаляционного наркоза, вызывает расслабление мускулатуры матки, вследствие чего существует потенциальный риск возникновения маточного кровотечения.

При акушерских операциях севофлуран должен применяться с осторожностью.

Лактация

Так как сведений о выведении севофлурана с грудным молоком нет, женщинам, кормящим грудью, следует воздержаться от грудного вскармливания в период применения препарата и в течение 48 часов после его применения.

Фертильность

В репродуктивных исследованиях на животных севофлуран в дозах до 1 МАК не оказывал влияния на репродуктивную функцию.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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 и специальных исследований в соответствующей популяции, направленных на установление влияния севофлурана на способность управлять транспортными средствами, безопасность дорожного движения и работу с механизмами не проводилось. В течение нескольких дней после применения севофлурана, как и других средств для общей анестезии, могут отмечаться небольшие изменения настроения. Следует сообщить пациентам, что в течение некоторого времени после общей анестезии может ухудшиться способность к выполнению действий, требующих быстрой реакции таких как управление механизированными транспортными средствами или потенциально опасными

механизмами. Возможность возобновления занятий этими видами деятельности определяет анестезиолог.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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, рвота и делирий, которые могут быть связаны с ингаляционными анестетиками, другими препаратами, назначаемыми интраоперационно или в послеоперационном периоде, а также с реакцией больного на хирургическое вмешательство.

Наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции:

- у взрослых пациентов: снижение АД, тошнота, рвота;
- у пожилых пациентов: брадикардия, снижение АД, тошнота;
- у пациентов детского возраста: агитация, кашель, тошнота и рвота.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и постмаркетинговых наблюдениях, возможно связанные с применением севофлурана, отражены с распределением по системам органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна.

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Частота неизвестна	анафилактические реакции**, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Нечасто	гиперкреатининемия
	Частота неизвестна	гиперкалиемия
<i>Психические нарушения</i>	Очень часто	ажитация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	спутанность сознания
	Частота неизвестна	судороги,

		дистония,
		повышение внутричерепного давления
<i>Нарушения со стороны сердца и сосудов</i>	Очень часто	брадикардия, снижение АД
	Часто	тахикардия, повышение АД
	Нечасто	аритмия, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, полная атриовентрикулярная блокада, бигеминия, инверсия зубца Т, фибрилляция предсердий, предсердная аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, снижение сегмента ST, кровотечения, синкопальные состояния
	Частота неизвестна	остановка сердца (< 0,01 %), фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, ассоциированное с желудочковой тахикардией типа «пируэт»
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	кашель
	Часто	нарушения дыхания, ларингоспазм, обструкция дыхательных путей, задержка дыхания
	Нечасто	апноэ, бронхоспазм, гипоксия
	Частота неизвестна	одышка**, свистящее дыхание**,

		угнетение дыхания, отек легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	тошнота, рвота
	Часто	повышенное слюноотделение
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени, панкреатит, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Частота неизвестна	сыпь**, крапивница, зуд, контактный дерматит**, отек лица**
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Частота неизвестна	мышечная ригидность
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	задержка мочи, глюкозурия
	Частота неизвестна	тубулярный интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	озноб, лихорадка, гипотермия
	Частота неизвестна	злокачественная гипертермия (см. раздел 4.4), чувство дискомфорта в области грудной клетки**
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	преходящие нарушения показателей функции печени, изменения концентрации глюкозы в крови,

		преходящее повышение концентрации фторидов*, повышение активности АСТ в крови
	Нечасто	повышение активности АЛТ в крови, повышение активности ЛДГ в крови, изменение числа лейкоцитов
* — во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться проходящее повышение сывороточной концентрации неорганических фторидов в плазме крови. 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 может быть связан с реакциями гиперчувствительности, особенно в случаях длительного профессионального контакта с ингаляционными анестетиками.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Печень и желчевыводящие пути

В послеоперационном периоде отмечались случаи гепатита или дисфункции печени (легкого, среднего и тяжелого течения, как с наличием желтухи, так и без нее). Однако гистологически ни один из случаев гепатита не был подтвержден результатами гистологического исследования. В большинстве случаев у пациентов в анамнезе уже имелись нарушения функции печени, либо отмечалось применение препаратов, способных вызывать такие нарушения. Большинство отмеченных реакций были проходящими и разрешались самостоятельно.

ЦНС

Судороги: по данным постмаркетингового наблюдения, на фоне применения севофлурана отмечались случаи возникновения судорог. Большинство случаев зарегистрировано у детей и взрослых пациентов молодого возраста, без случаев возникновения судорог в анамнезе. В нескольких случаях о применении сопутствующей терапии не сообщалось; как минимум 1 случай возникновения судорог подтвержден ЭЭГ. В большинстве случаев сообщалось о единичных эпизодах судорог, которые разрешались самостоятельно или после соответствующей терапии; тем не менее, также отмечались случаи множественных судорог. Судороги возникали во время индукции севофлураном либо вскоре после нее, при выходе из наркоза и в послеоперационном периоде – сроком до 1 суток после анестезии.

Гиперчувствительность

Сообщалось о случаях гиперчувствительности (в том числе о случаях контактного дерматита, сыпи, диспноэ, свистящего дыхания, чувстве дискомфорта в грудной клетке, отеков лица, анафилактических реакций); в частности, подобные случаи отмечались на фоне длительного профессионального контакта с ингаляционными анестетиками, в том числе севофлураном.

Гиперметаболизм мышц

У чувствительных пациентов мощные ингаляционные анестетики, в том числе севофлуран, могут спровоцировать развитие гиперметаболического состояния скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению потребности в кислороде и проявляется в виде клинического синдрома злокачественной гипертермии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Тел.: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Республика Армения, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: www.pharm.am

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: средство для ингаляционной анестезии.

Код АТХ: N01AB08

5.1. Фармакодинамические свойства

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 пациентов 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 4.2.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 биотрансформация

Быстрое выведение севофлурана из легких сводит к минимуму метаболизм препарата. У человека менее 5 % всасываемой дозы севофлурана метаболизируется под действием цитохрома P450 (изофермент CYP2E1) в гексафторизопропанол с высвобождением неорганического фтора и диоксида углерода (или одного диоксида углерода).

Элиминация

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.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Сведения отсутствуют.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в плотно закрытом флаконе.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50, 100 или 250 мл севофлурана помещают в стеклянный флакон из темного прозрачного стекла III гидролитического класса (USP/ Ph.Eur.), закрываемый пластиковой (PE/PP) крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия и защиту от вскрытия флакона детьми. На крышке может быть представлен способ открытия флакона в виде схемы.

На горлышке флакона закреплено кольцо желтого цвета из полиэтилена низкой плотности с двумя выступами.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем и адаптером (с системой Quik-

Fill) для быстрого заполнения ингаляторов или без него, помещают в пачку из картона для потребительской тары подгруппы хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 6 или 30 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем и равным количеством адаптеров (с системой Quik- Fill) для быстрого заполнения ингаляторов или без них, помещают в коробку из картона с перегородками. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +7(375)29551-25-10

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7(727)-269-54-59, +7(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52.

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Севактон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.