

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Севофлуран-Виал, жидкость для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: севофлуран.

Каждый флакон вместимостью 100 мл содержит 100 мл севофлурана.

Каждый флакон вместимостью 250 мл содержит 250 мл севофлурана.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Жидкость для ингаляций.

Прозрачная бесцветная легкоподвижная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Севофлуран-Виал показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 месяцев для вводной и поддерживающей общей анестезии при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*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 концентрациях до 8 % обычно обеспечивает введение в общую анестезию менее, чем за 2 мин как у взрослых, так и у 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.

Таблица 1. Значения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) для взрослых и детей с учетом возраста

Возраст пациента	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в смеси динитрогена оксида (65 %) и кислорода (35 %)
От 0 до 1 мес*	3,3 %	2,0 %**
От 1 до < 6 мес	3,0 %	
От 6 мес до < 3 лет	2,8 %	
От 3 до 12 лет	2,5 %	
25 лет	2,6 %	1,4 %
40 лет	2,1 %	1,1 %
60 лет	1,7 %	0,9 %
80 лет	1,4 %	0,7 %

* Доношенные новорожденные. МАК у недоношенных новорожденных не определяли.

** У детей от 1 года до 3 лет применялась смесь динитрогена оксида (60 %) и кислорода (40 %).

Выход из общей анестезии

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

С возрастом МАК снижается. Средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК у 80-летнего человека, 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

- Гиперчувствительность 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 предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 интервала 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.

Особые указания

Общие рекомендации

Севофлуран 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 АД 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, развившимися, например, вследствие сопутствующего лечения.

Концентрация препарата, поступающего из испарителя, должна быть точно известна. Так как ингаляционные анестетики различаются по физическим свойствам, для подачи препарата Севофлуран-Виал следует использовать только специально калиброванные испарители для севофлурана. 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). Севофлуран следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных данным осложнениям. Были получены

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

Препараты для общей анестезии, включая Севофлуран-Виал, следует применять с осторожностью у пациентов 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 севофлурана, 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 CO_2

При применении севофлурана в аппаратах для наркоза, содержащих пересушенные сорбенты CO_2 (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 CO_2 может наблюдаться необычная задержка повышения или неожиданное снижение вдыхаемой концентрации севофлурана, несмотря на имеющиеся настройки испарителя. Экзотермическая реакция разложения севофлурана с образованием продуктов этого разложения, происходящая при взаимодействии севофлурана с сорбентом CO_2 , усиливается, если сорбент высыхает; например, при длительном прохождении сухого газа через резервуар с сорбентом CO_2 . 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 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.

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 севофлурана 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 счет 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 пострегистрационных 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 пострегистрационных 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 проведение поддерживающей интенсивной симптоматической терапии, 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 севофлуран 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 людей пожилого возраста без предрасполагающих факторов риска. Необходимо тщательное обследование пациентов с риском развития судорог перед применением севофлурана. При подборе дозы севофлурана у пациентов с риском развития судорог необходимо провести электроэнцефалографию (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 развития 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. У детей глубина анестезии должна быть ограничена.

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 артериальной 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)

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 АД у пациентов, 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 концентрации 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 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 депполяризующих 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, пропофолом, могут потребоваться меньшие концентрации севофлурана.

Препараты Зверобоя продырявленного

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

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 действие гамма-аминомасляной кислоты (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.

Эти исследования включали анестетики из различных классов лекарственных препаратов. Клиническая значимость этих доклинических данных все еще 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 проникновении севофлурана в грудное молоко нет, женщинам в период грудного вскармливания следует воздержаться от кормления грудью 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. 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 управление транспортными средствами или работа с техникой, требующей особого внимания. Возможность возобновления занятий этими видами деятельности определяет анестезиолог.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Как и все мощные средства для ингаляционной анестезии, севофлуран может вызвать дозозависимое угнетение дыхания и сердечной деятельности. 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 пациента на хирургическое вмешательство.

Наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции:

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационных 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* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические реакции**, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гиперкреатининемия
	Частота неизвестна	Гиперкалиемия
Психические нарушения	Очень часто	Ажитация
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Спутанность сознания
	Частота неизвестна	Судороги, дистония, повышение внутричерепного давления

Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Брадикардия
	Часто	Тахикардия
	Нечасто	Аритмия, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, полная атриовентрикулярная блокада, бигеминия, инверсия зубца Т, фибрилляция предсердий, предсердная аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, снижение сегмента ST, синкопальные состояния
	Частота неизвестна	Остановка сердца (< 0,01 %), фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, ассоциированное с желудочковой тахикардией типа «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Снижение АД
	Часто	Повышение АД
	Нечасто	Кровотечения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени, панкреатит, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Сыпь**, крапивница, зуд, контактный дерматит**, отек лица**
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Мышечная ригидность
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Задержка мочи, глюкозурия
	Частота неизвестна	Тубулярный интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Озноб, лихорадка, гипотермия
	Частота неизвестна	Злокачественная гипертермия (см. раздел 4.4), чувство дискомфорта в области грудной клетки**
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Преходящие нарушения показателей функции печени, изменения концентрации глюкозы в крови, преходящее повышение концентрации фторидов*, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови
	Нечасто	Повышение активности

		аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, изменение числа лейкоцитов
--	--	---

* во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее 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 нарушения функции печени (легкого, среднего и тяжелого течения, как с наличием желтухи, так и без нее). Однако 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 вызвать такие нарушения. Большинство отмеченных реакций были преходящими и разрешались самостоятельно.

Центральная нервная система (ЦНС)

По данным пострегистрационного 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 анестезии 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 с севофлураном.

Гиперметаболизм мышц

У чувствительных пациентов сильнодействующие 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки севофлураном включают угнетение дыхания и недостаточность кровообращения.

Лечение

При подозрении на возникновение передозировки следует прекратить введение севофлурана и начать проведение поддерживающих мероприятий: обеспечить проходимость дыхательных путей пациента, начать вспомогательную или контролируемую вентиляцию легких кислородом наряду с мерами по обеспечению адекватной функции сердечно-сосудистой системы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анестетики; общие анестетики; галогенированные углеводороды.

Код АТХ: N01AB08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Севофлуран обеспечивает быстрое введение в общую 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 вызывая избыточную секрецию в трахеобронхиальном дереве и стимуляцию ЦНС. Как и другие мощные средства для ингаляционной анестезии, севофлуран вызывает дозозависимое подавление дыхательной функции и снижение 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 CO₂. Севофлуран не влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе (примерно до 9 ч).

МАК – 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

Абсорбция

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 его метаболизм. 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 конъюгируется с глюкуроновой кислотой, 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.

Элиминация

Образующийся гексафторизопропанол выводится из организма почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

При производстве на Белорусско-голландском совместном предприятии ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь

По 100 мл или 250 мл во флакон из коричневого прозрачного стекла, герметично закрытый навинчиваемой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. Или по 100 мл или 250 мл во флакон из полиэтилентерефталата, герметично закрытый навинчиваемым колпачком из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. На каждый флакон наклеивают индивидуальную этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и адаптером к испарителю наркозно-дыхательной аппаратуры с заливной системой типа Quik-Fil или без него помещают в пачку картонную индивидуальную.

Упаковка для стационаров

По 100 мл или 250 мл во флакон из коричневого прозрачного стекла, герметично закрытый навинчиваемой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. Или по 100 мл или 250 мл во флакон из полиэтилентерефталата, герметично закрытый навинчиваемым колпачком из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. На каждый флакон наклеивают индивидуальную этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и адаптером к испарителю наркозно-дыхательной аппаратуры с заливной системой типа Quik-Fil или без него помещают в пачку картонную индивидуальную.

30 пачек картонных помещают в ящик из гофрированного картона (для стационаров).

При производстве на АО «Кировская фармацевтическая фабрика», Российская Федерация

По 100 мл или 250 мл во флакон из коричневого прозрачного стекла, герметично закрытый навинчиваемой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. Или по 100 мл или 250 мл во флакон из полиэтилентерефталата, герметично закрытый навинчиваемым колпачком из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. На каждый флакон наклеивают индивидуальную этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и адаптером к испарителю наркозно-дыхательной аппаратуры с заливной системой типа Quik-Fil или без него помещают в пачку картонную индивидуальную.

Упаковка для стационаров

По 100 мл или 250 мл во флакон из коричневого прозрачного стекла, герметично закрытый навинчиваемой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. Или по 100 мл или 250 мл во флакон из полиэтилентерефталата, герметично закрытый навинчиваемым колпачком из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой. На каждый флакон наклеивают индивидуальную этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и адаптером к испарителю наркозно-дыхательной аппаратуры с заливной системой типа Quik-Fil или без него помещают в пачку картонную индивидуальную.

30 пачек картонных помещают в коробку картонную (для стационаров).

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВИАЛ»

109316, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр.2, этаж 6, офис 571

Тел./факс: +7-495-725-58-17

E-mail: info@vial-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВИАЛ»

109316, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр.2, этаж 6, офис №571

Тел./факс: +7-495-725-58-17

E-mail: info@vial-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата Севофлуран-Виал доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.