

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

СЕВО-АНЕСТЕРАН

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Сево-Анестеран

Международное непатентованное наименование: севофлуран

Лекарственная форма: жидкость для ингаляций

Состав:

действующее вещество: севофлуран 100 %.

Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость.

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: 200,1.

Севофлуран имеет следующие физические и химические свойства:

Расчетное давление паров в мм рт. ст.**

157 мм рт. ст. при 20°C

197 мм рт. ст. при 25°C

317 мм рт. ст. при 36°C

**Уравнение для расчета давления паров, мм рт. ст.:

$\text{Log}_{10}P=A+B/T$, где:

134585

$A=8,086, B=-1726,68, T=^{\circ}C+273,16^{\circ}K$ (Кельвина)

Коэффициенты распределения при 37°C

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°C 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, 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 углекислого газа (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

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007801-190122

СОГЛАСОВАНО

севофлурана и снижении потока свежего газа.

Разрушение севофлурана под действием щелочей протекает двумя путями. В первом от молекулы отщепляется фтороводород и образуется пентофторизопропилфторметилловый 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 отщеплений фтороводорода из соединения В образуются соединения С, D и E. 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, Varalyne®).

Распад севофлурана при взаимодействии с кислотами Льюиса

Препарат содержит не менее 300 ppm воды в качестве ингибитора реакции с кислотами Льюиса.

Фармакотерапевтическая группа: средство для ингаляционной анестезии

Код АТХ: N01AB08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 центральной нервной системы (ЦНС). Как и другие мощные средства для ингаляционного наркоза, 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) - концентрация, при которой 50% пациентов не двигаются в ответ 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 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 его метаболизм. 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). Образующийся гексафторизопропанол не активен, не генотоксичен, быстро конъюгируется 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

Применяется в качестве ингаляционного средства для вводимой и поддерживающей общей анестезии у взрослых и детей при проведении хирургического вмешательства в стационаре и в амбулаторных условиях.

Противопоказания

- гиперчувствительность к севофлурану или к другим галогенированным 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.

С осторожностью

- почечная недостаточность;
- повышенное внутричерепное давление;
- нейромышечные заболевания;
- митохондриальные заболевания;
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушения функции печени;
- одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушение функции печени;
- применение при акушерских операциях;
- склонность к возникновению судорог;
- 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».

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 ГАМК, длительностью более 3 ч 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 обычных родах 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.

Период грудного вскармливания

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 ч после его применения.

Способ применения и дозы

Ингаляционно.

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 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 у детей.

Поддерживающая общая анестезия

Необходимый уровень анестезии можно поддерживать путем ингаляции севофлурана в концентрации 0,5-3 % в сочетании с динитрогена оксидом или без него.

Таблица 1. Значения 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 %	-
От 1 до <6 мес	3,0 %	-
От 6 мес до <3 лет	2,8 %	2,0%**
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

Пожилые пациенты

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

Дети и подростки

См. Таблицу 1 для значений МАК у детей, в зависимости от возраста.

Побочное действие

Как и все мощные средства для ингаляционной анестезии, севофлуран может вызывать дозозависимое угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Большинство нежелательных реакций (НР) 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 НР:

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

НР, 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* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000 - < 1/100$), *частота неизвестна* (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).

Со стороны иммунной системы:

частота неизвестна – анафилактические реакции¹, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания:

частота неизвестна – гиперкалиемиа;

нечасто - гиперкреатининемия.

Со стороны психики:

очень часто – агитация.

Со стороны нервной системы:

часто – сонливость, головокружение, головная боль;

нечасто - спутанность сознания.

частота неизвестна – судороги, дистония, повышение внутричерепного давления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

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».

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 – одышка¹, свистящее дыхание¹, угнетение дыхания, отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, рвота;

часто – повышенное слюноотделение.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

частота неизвестна – гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени, панкреатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

частота неизвестна – кожная сыпь¹, крапивница, зуд, контактный дерматит¹, отек лица¹.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

частота неизвестна – мышечная ригидность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – задержка мочи, глюкозурия;

частота неизвестна – тубулярный интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – озноб, лихорадка, гипотермия;

частота неизвестна – злокачественная гипертермия (см. раздел «Особые указания»), чувство дискомфорта в области грудной клетки¹.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

часто – преходящие нарушения показателей функции печени, изменения концентрации глюкозы в крови, преходящие повышение концентрации фторидов², повышение активности АСТ в крови;

нечасто – повышение активности АЛТ в крови, повышение активности ЛДГ в крови, изменение числа лейкоцитов.

¹ - эффект может быть связан с реакциями гиперчувствительности, особенно в случаях длительного профессионального контакта с ингаляционными анестетиками.

² - 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.

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.

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 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, кожной 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.

Передозировка

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.

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

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

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.

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 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. При отсутствии специальных рекомендаций по их применению следует

придерживаться следующих правил:

- 1) при интубации трахеи не следует снижать дозы недеполяризирующих миорелаксантов;
- 2) при поддержании общей анестезии дозы недеполяризирующих 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.

Особые указания

Общие рекомендации

Сево-Анестеран 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), АД, насыщения кислородом и парциального давления 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, артериальной 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 Сево-Анестеран 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 Сево-Анестеран, 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 Сево-Анестерана 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 перегревания 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 севофлурана с образованием продуктов деградации, 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
нейромышечного заболевания.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ИН-007801-190122
латентно протекающего

СОГЛАСОВАНО

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 x 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 x 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 углеводов в анамнезе может увеличивать риск повреждений 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 проведение поддерживающей интенсивной симптоматической терапии, направленной на 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 пожилых людей без предрасполагающих факторов риска. Необходимо тщательное обследование пациентов с риском развития судорог перед применением севофлурана. При подборе дозы Севосевофлурана у пациентов с риском развития судорог необходимо провести ЭЭГ для оптимизации дозирования севофлурана.

Применение у детей

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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Жидкость для ингаляций.

По 100 мл или 250 мл препарата во флаконах из стекла темного цвета типа III, оснащенных кольцом для испарителя и закрытых навинчивающейся крышкой с внутренней прокладкой из полиэтилена низкой плотности, которая обеспечивает герметичность.

По одному флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в плотно закрытом флаконе. Закрывать флакон крышкой сразу после применения.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту. Для использования в стационаре.

Владелец регистрационного удостоверения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

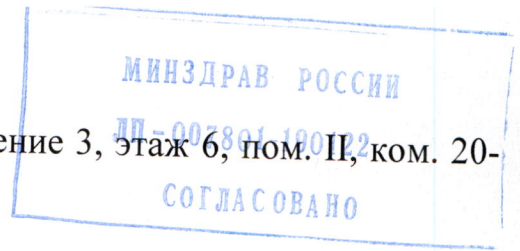
Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А.

Тел./факс: (495) 787-78-44

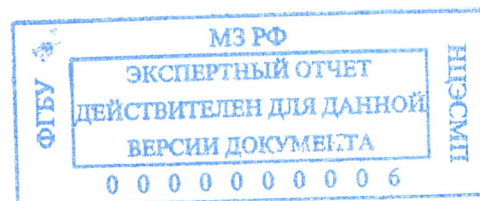


Доверенный представитель

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния



Колодезная Т.С.



134585