

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Севоран, жидкость для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Севофлуран.

1 флакон содержит не менее 99,9875 % и не более 100 % севофлурана.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Жидкость для ингаляций.

Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Премедикация

Премедикация должна подбираться анестезиологом индивидуально для каждого пациента.

Общая анестезия во время хирургических вмешательств

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

Индукция

Дозу необходимо подбирать индивидуально и повышать до желаемого эффекта, соответственно возрасту и клиническому состоянию пациента. Можно вводить короткодействующий барбитурат или другое внутривенное средство для индукции, после чего путем ингаляции ввести севофлуран. Для индукции севофлуран можно вводить с кислородом или в смеси кислорода с закисью азота. При индукции у взрослых пациентов применение севофлурана в концентрации до 5% обычно дает хирургическую анестезию менее чем за 2 минуты. При индукции у детей применение севофлурана в концентрации до 7% обычно дает хирургическую анестезию менее чем за 2 минуты.

Альтернативно, для индукции возможно применение севофлурана в концентрации до 8% у пациентов, которым не проводилась премедикация.

Поддержание

Хирургические уровни анестезии можно поддерживать с помощью концентраций от 0,5% до 3% севофлурана с закисью азота или без неё (см. раздел 4.5).

Таблица.

Минимальная альвеолярная концентрация Севофлурана для взрослых и детей в зависимости от возраста пациента		
Возраст пациента	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65 % N ₂ O/35 % O ₂
0-1 месяц*	3,3 %	2,0 %**
1 месяц – < 6 месяцев	3,0 %	
6 месяцев – < 3 года	2,8 %	
3 – 12 лет	2,5 %	
25 лет	2,6 %	1,4 %
40 лет	2,1 %	1,1 %
60 лет	1,7 %	0,90 %
80 лет	1,4 %	0,70 %

* Доношенные новорожденные. У недоношенных новорожденных МАК не определялась.

** Для детей в возрасте 1- < 3 года применялся 60 % N₂O/40 % O₂.

Лица пожилого возраста

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) севофлурана снижается с возрастом и при добавлении закиси азота. Средняя концентрация севофлурана, необходимая для достижения МАК у пациентов в возрасте 80 лет, составляет приблизительно 50% от концентрации, необходимой для пациентов в возрасте 20 лет. В таблице приведены средние показатели МАК для разных возрастных групп.

Дети

В таблице приведены средние показатели МАК для детей разных возрастных групп

Выход из анестезии.

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

4.3. Противопоказания

- Подтвержденная или подозреваемая генетическая склонность к злокачественной гипертермии.
- Подтвержденная или подозреваемая гиперчувствительность к севофлурану или к другим галогенсодержащим анестетикам (например, наличие в анамнезе нарушения функции печени обычно с повышением уровня печеночных ферментов, повышением температуры тела, лейкоцитозом и/или эозинофилией, которые возникли по невыясненным причинам после применения галогенсодержащих анестетиков).

- Севофлуран противопоказан пациентам с противопоказаниями к общей анестезии.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Севофлуран может вызывать угнетение дыхания, которое может усиливаться во время премедикации наркотическими или другими лекарственными средствами, которые вызывают угнетение дыхания. Дыхание необходимо контролировать и в случае необходимости должна быть оказана неотложная медицинская помощь.

Севофлуран могут вводить лишь те лица, которые имеют подготовку относительно проведения общей анестезии. Обязательно наличие аппаратуры для поддержания проходимости дыхательных путей, проведения искусственной вентиляции легких, обеспечения кислородом и восстановления циркуляции крови.

Концентрация севофлурана, подаваемого из испарителя, должна быть точно известна. Поскольку летучие анестетики отличаются физическими свойствами, нужно использовать только испарители, специально калиброванные для применения севофлурана. Применение общей анестезии должно быть индивидуализировано, основываясь на ответной реакции пациента на анестезию. Вместе с усилением анестезии увеличиваются гипотензия и угнетение дыхания.

Злокачественная гипертермия

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

В клинических исследованиях сообщалось об одном случае развития злокачественной гипертермии. Также сообщалось о случаях злокачественной гипертермии в постмаркетинговом периоде. Некоторые из этих случаев были летальными. Лечение злокачественной гипертермии включает прекращение применения инициирующих средств (например, севофлурана), внутривенное введение дантролена натрия (см. инструкцию для медицинского применения дантролена натрия) и назначение поддерживающей терапии, которая состоит из мероприятий, направленных на нормализацию температуры тела, поддержку функции дыхания и кровообращения и коррекции нарушений водно-электролитного баланса. Позднее может развиваться почечная недостаточность, поэтому необходимо контролировать и поддерживать диурез, если возможно.

Периоперационная гиперкалиемия

Применение ингаляционных анестезирующих средств ассоциируется с редкими случаями повышения уровня калия в плазме крови, что может проявиться в аритмиях, у детей были

случаи с летальным исходом в послеоперационном периоде. Особенно восприимчивы пациенты с латентными или явными нейромышечными заболеваниями, особенно с нейромышечной дистрофией Дюшена. В большинстве указанных случаев одновременно применялся сукцинилхолин. Также у этих пациентов наблюдалось значительное повышение уровня КФК в плазме крови, в некоторых случаях – миоглобинурия. Несмотря на то, что эти проявления сходны со злокачественной гипертермией, ни у одного пациента не наблюдалось признаков или симптомов ригидности мышц или гиперметаболического состояния. Рекомендуется ранняя и интенсивная коррекция гиперкалиемии и лечение аритмий с последующим обследованием на латентные нейромышечные заболевания.

Были единичные сообщения об удлинении интервала QT, очень редко ассоциированном с пируэтной желудочковой тахикардией (*torsade de pointes*), что в исключительных случаях приводило к фатальным исходам. Необходимо с осторожностью применять севофлуран пациентам, склонным к возникновению такого состояния.

Сообщалось о единичных случаях желудочковой аритмии у детей с болезнью Помпе.

У пациентов с митохондриальными нарушениями общая анестезия, в т.ч. севофлураном, должна применяться с осторожностью.

Печень

В постмаркетинговых исследованиях были зарегистрированы очень редкие случаи легкой, средней и тяжелой послеоперационной дисфункции печени или гепатита с или без желтухи. Необходимо взвешено принимать решение о применении севофлурана у пациентов с сопутствующим нарушением функции печени или при приеме препаратов, вызывающих нарушение функции печени (см. раздел 4.8).

Предыдущее применение анестетиков – галогенизированных углеводов, включая севофлуран, в относительно коротком промежутке времени может увеличить потенциальный риск развития поражения печени.

Общие меры предосторожности

Во время поддержания анестезии увеличение концентрации севофлурана приводит к дозозависимому снижению артериального давления. Избыточное снижение артериального давления может быть связано с глубиной анестезии, и в таких случаях его можно корректировать, уменьшая вдыхаемую концентрацию севофлурана. Необходимо с осторожностью подбирать дозу севофлурана для пациентов с гиповолиемией, гипотензией или другими гемодинамическими нарушениями вследствие сопутствующего приема медикаментов.

Как и при применении любых анестетиков, у больных ишемической болезнью сердца важно поддерживать гемодинамическую стабильность для предотвращения ишемии миокарда.

Необходимо с осторожностью применять севофлуран при анестезии в акушерстве, поскольку расслабляющее влияние на матку может повышать риск возникновения маточных кровотечений.

Необходимо тщательно оценить пробуждение после анестезии перед тем, как перевести пациента из послеоперационной палаты. Поскольку при применении сувофлурана имеет место быстрый выход из наркоза, может возникнуть необходимость в раннем купировании послеоперационной боли. Хотя восстановление сознания после применения севофлурана происходит обычно в течение нескольких минут, влияние на интеллектуальные способности в течение 2-3 дней после анестезии не изучалось. Как и после других анестетиков могут отмечаться небольшие изменения настроения в течение нескольких дней после анестезии (см. раздел 4.7). Быстрый выход из наркоза у детей может сопровождаться возбуждением и снижением коммуникативных способностей (примерно в 25% случаев).

Замена CO₂-абсорбентов, которые высохли

При применении лекарственного средства Севоран в аппаратах для наркоза, содержащих пересушенные сорбенты CO₂ (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 CO₂ может наблюдаться необычная задержка повышения или неожиданное снижение вдыхаемой концентрации лекарственного средства Севоран, 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 A, B, C и D) наблюдалось в дыхательном контуре экспериментальных наркозных аппаратов с пересушенными сорбентами, когда концентрация севофлурана достигала максимума (8 %) в течение 2-х и более часов. Концентрации формальдегида, образующиеся в подобных условиях, достигали значений, способных вызвать слабое раздражение дыхательных путей. Клиническая оценка воздействия продуктов 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

В связи с малым количеством исследованных пациентов с почечной недостаточностью (исходный уровень креатинина сыворотки свыше 1,5 мг/дл) безопасность приема Севорана в этой группе не была полностью установлена. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью Севоран следует назначать с осторожностью.

В некоторых исследованиях на крысах нефротоксичность наблюдалась вследствие воздействия соединения A (пентафлуороизопренилфлуорометил эфир (PIFE) в дозах

больших, чем в обычной клинической практике). Механизм нефротоксичности у крыс не известен, так же как и отношение ее к человеку не установлена.

Нейрохирургия и нейрохирургические вмешательства

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

Судороги

Сообщалось о редких случаях судорог при применении севофлурана.

Применение севофлурана ассоциировалось с возникновением судорог у детей и молодых людей, а также у лиц пожилого возраста независимо от наличия предрасполагающих факторов риска развития судорог. Необходимо провести клиническую оценку состояния пациентов перед применением севофлурана в случае риска возникновения судорог. У детей глубина анестезии должна быть ограничена. Благодаря электроэнцефалограмме можно оптимизировать дозу севофлурана и предотвратить развитие судорог у пациентов с риском их возникновения.

Дети

Применение севофлурана было связано с возникновением судорог. Многие из них возникали у детей, начиная с 2-месячного возраста, и у молодых людей, большинство из которых не имели предрасполагающих факторов риска. Клиническое решение должно быть взвешенным при применении севофлурана у пациентов с риском возникновения судорог (см. раздел 4.8)

У детей наблюдались дистонические движения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

Неселективные ингибиторы МАО: риск возникновения криза во время хирургического вмешательства. Как правило, рекомендовано отменять терапию за 2 недели до хирургического вмешательства.

Севофлуран может приводить к выраженной гипотензии у пациентов, которые получают лечение антагонистами кальциевых каналов, а именно – производными дигидропиридина.

Следует быть осторожным во время одновременного применения антагонистов кальциевых каналов со средствами для ингаляционной анестезии в связи с риском возникновения аддитивного негативного инотропного эффекта.

Одновременное применение сукцинилхолина и средств для ингаляционной анестезии сопровождается редкими случаями повышения уровня калия в сыворотке крови, что приводило к сердечной аритмии и летальным последствиям у пациентов детского возраста в течение послеоперационного периода.

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

Эпинефрин/Адреналин

Севофлуран, подобно изофлурану, повышает чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту адреналина, вводимого экзогенно.

Симпатомиметики непрямого действия

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

Бета-блокаторы

Севофлуран может усиливать негативный инотропный, хронотропный и дромотропный эффекты бета-блокаторов (путем блокирования сердечно-сосудистых компенсаторных механизмов).

Верапамил

При одновременном применении верапамила с севофлураном может быть нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Индукторы CYP2E1

Метаболизм севофлурана может усиливаться лекарственными средствами или соединениями, которые увеличивают активность цитохрома P450 изоэнзима CYP2E1 (например, изониазидом и алкоголем), что может привести к значительному увеличению концентрации фторида в плазме крови. Одновременное применение севофлурана и изониазида может потенцировать гепатотоксическое действие изониазида.

Зверобой продырявленный

У пациентов, которые длительно принимали зверобой, были зарегистрированы случаи тяжелой гипотонии и задержка выхода из наркоза (при применении галогенсодержащих анестетиков)

Барбитураты

Севоран совместим в комбинации с барбитуратами, широко применяемыми в хирургической практике.

Бензодиазепины и опиоиды

Ожидается снижение МАК Севорана, как и других ингаляционных анестетиков; Севоран совместим в комбинации с бензодиазепинами и опиоидами, часто применяемыми в хирургической практике.

Применение опиоидов, таких как алфентанил и суфентанил, в сочетании с севофлураном, может привести к синергическому падению частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхания.

Закись азота

Как и при применении с другими ингаляционными анестетиками, МАК севофлурана снижается (на 50 % у взрослых пациентов и на 25 % у детей) (см. раздел 4.2)

Нейромышечные блокаторы

Как и другие ингаляционные анестетики, севофлуран влияет как на интенсивность, так и на длительность нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами. В случаях использования дополнительной алфентанил-N₂O анестезии севофлуран усиливает нейромышечную блокаду, вызванную панкурониумом, векурониумом, атракуриумом.

Корректировка дозы для этих миорелаксантов при совместном применении с севофлураном аналогична той, которая требуется при использовании изофлурана.

Влияние севофлурана на сукцинилхолин и длительность действия депполяризующих нейромышечных блокаторов не изучались.

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

Изучались взаимодействия с недеполяризующими блокаторами нейромышечного проведения, такими как панкурониум, векурониум, атракуриум. При отсутствии специальных указаний, (1) для эндотрахеальной интубации не уменьшайте дозу недеполяризующих мышечных релаксантов, (2) при поддержании анестезии дозу недеполяризующих мышечных релаксантов необходимо уменьшить, как при N₂O/опиоидной анестезии. Дополнительные дозы мышечных релаксантов применяют только после оценки ответа на нейростимуляцию.

Как и при применении других средств, после введения внутривенного анестезирующего средства, например, пропофола, могут понадобиться меньшие концентрации севофлурана.

После увеличения активности СYP2E1 наблюдалось значительное увеличение фторида в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Репродуктивные исследования на крысах и кроликах в дозах до 1 МАК не продемонстрировали ухудшения фертильности или вреда для плода при применении севофлурана. Хорошо контролируемых адекватных исследований применения севофлурана у беременных нет, поэтому применение у беременных возможно лишь по жизненным показаниям.

Опубликованы данные исследований на животных о нежелательном влиянии некоторых анестетиков/седативных лекарственных средств на развитие мозга в раннем возрасте.

Опубликованные результаты исследований у беременных и молодых животных позволяют предположить, что использование анестезирующих и седативных препаратов более 3 часов блокирует NMDA-рецепторы и / или потенцирует активность ГАМК в период быстрого роста мозга или синаптогенеза, что может привести к потере нейронов и олигодендроцитов в развивающемся мозге, а также к изменениям в синаптической морфологии и нейрогенезе. Эти исследования включали анестетики различных классов лекарственных средств. Клиническая значимость результатов исследований на животных еще не определена.

Безопасность севофлурана для матери и новорожденного была доказана в клиническом исследовании, в ходе которого севофлуран применялся для анестезии во время кесарева сечения. Безопасность при применении во время родов не изучалась.

Севофлуран, как другие ингаляционные средства, имеет расслабляющее влияние на матку с потенциальным риском маточного кровотечения. Клиническое решение должно быть взвешенным при использовании севофлурана во время анестезии в акушерстве.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли севофлуран или его метаболиты в грудное молоко. Из-за отсутствия задокументированного опыта применения в период лактации женщины должны прекратить кормление грудью на 48 часов после применения севофлурана и не использовать молоко, выделившееся в течение этого периода.

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

Пациентов следует информировать о том, что после общей анестезии может ухудшиться способность к выполнению различных задач, требующих быстроты психомоторных реакций, таких как вождение автомобиля или работа с техникой, требующей особого внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции:

- у взрослых пациентов: артериальная гипотензия, тошнота, рвота;
- у пожилых пациентов: брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота;
- у пациентов детского возраста: возбуждение, кашель, тошнота и рвота.

Табличное резюме нежелательных реакций

Все побочные реакции, потенциально связанные с применением севофлурана, в клинических испытаниях и пострегистрационном периоде представлены в таблице согласно классификации MedDRA по органам и системам, предпочтительным терминам и частоте. Используются следующие критерии: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/1000$), включая отдельные сообщения. Частота возникновения побочных реакций в постмаркетинговом периоде является неизвестной, т.к. о данных реакциях сообщалось добровольно и с неизвестной частотой. В связи с этим невозможно оценить истинную частоту побочных реакций, которая оценивается как «неизвестно». Тип, тяжесть и частота побочных реакций севофлурана в клинических исследованиях была сопоставима с профилем побочных реакций препарата сравнения.

Побочные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований и в постмаркетинговый период.

<i>Нарушения со стороны органов и систем организма</i>	<i>Частота</i>	<i>Побочные реакции</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Анафилактические реакции ¹ , анафилактоидные реакции, гиперчувствительность ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Лейкопения, лейкоцитоз

Нарушения психики	Очень часто	Возбуждение
	Нечасто	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, сонливость, головная боль
	Неизвестно	Конвульсии (см. раздел особенности применения, дети), дистония
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Брадикардия
	Часто	Тахикардия
	Нечасто	Полная атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, аритмия, вентрикулярные экстрасистолы, суправентрикулярные экстрасистолы, экстрасистолы
	Неизвестно	Остановка сердца (были очень редкие постмаркетинговые сообщения об остановке сердца при использовании севофлурана), удлинение интервала QT, связанное с желудочковой тахикардией типа «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Гипотензия
	Часто	Гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
	Часто	Расстройства дыхания, ларингоспазм
	Нечасто	Апноэ, гипоксия, астма
	Неизвестно	Бронхоспазм, одышка ¹ , свистящее дыхание ¹ , отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота и рвота
	Часто	Гиперсаливация
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Задержка мочи, глюкозурия
	Неизвестно	Острая почечная недостаточность
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестно	Гепатит ^{1,2} , печеночная недостаточность ^{1,2} и некроз печени ^{1,2}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестно	Контактный дерматит ¹ , зуд, сыпь ¹ , отёк в области лица ¹ , крапивница

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Неизвестно	Мышечные подергивания
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Озноб, лихорадка, гипотермия
	Нечасто	Дискомфорт грудной клетки ¹ , злокачественная гипертермия ^{1,2}
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Часто	Изменения уровня глюкозы в сыворотке крови, изменения функциональных проб печени ³ , изменение количества лейкоцитов, повышение аспартат аминотрансферазы, повышение уровней неорганических фторидов в сыворотке крови ⁴
	Нечасто	Повышение уровня АЛТ Повышение уровня креатинина Повышение уровня ЛДГ
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Часто	Гипотермия

¹-см. подраздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*»

²-см. раздел 4.4

³- в редких случаях наблюдались транзиторные изменения функциональных проб печени при использовании севофлурана и аналогичных препаратов

⁴- Во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточных уровней неорганического фтора. См. подраздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*»

Описание отдельных нежелательных реакций

Во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточных уровней неорганического фтора. Концентрация его обычно достигает максимума в течение 2 ч после прекращения введения севофлурана и возвращается к дооперационному уровню в течение 48 ч. В клинических исследованиях повышение концентрации фтора не сопровождалось нарушением функции почек.

При использовании севофлурана описаны редкие случаи возникновения послеоперационного гепатита. Также при применении мощных средств для ингаляционного наркоза, включая севофлуран, в редких случаях сообщалось о возникновении печеночной недостаточности и некроза печени. Однако связь их с применением севофлурана не установлена (см. раздел 4.4).

Сообщалось о редких 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 мощными ингаляционными анестетиками, в том числе севофлураном.

У предрасположенных 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 (см. раздел 4.4).

Дети

Применение севофлурана было связано с возникновением судорог. Многие из них возникали у детей, начиная с 2-месячного возраста, и у молодых людей, большинство из которых не имели предрасполагающих факторов риска. Клиническое решение должно быть взвешенным при применении севофлурана у пациентов с риском возникновения судорог (см. раздел 4.4).

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.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа.

Средства для общей анестезии. Галогенсодержащие углеводороды. Севофлуран.

Код АТС N01 A B08.

5.1. Фармакодинамические свойства

Ингаляционное применение лекарственного средства для вводного наркоза вызывает быстрое отключение сознания, которое быстро возобновляется по окончании анестезии. Вводный наркоз сопровождается минимальным возбуждением или признаками раздражения верхних дыхательных путей и не вызывает повышенную секрецию в трахеобронхиальном дереве и стимуляцию центральной нервной системы. В исследованиях в педиатрической практике (введение в наркоз с помощью маски) возникновение кашля при применении севофлурана было значительно ниже, чем при применении галотана. Как и другие средства для ингаляционного наркоза, севофлуран обуславливает дозозависимое подавление дыхательной функции и понижение артериального давления. У человека эпинефрин-индуцированный аритмогенный пороговый уровень севофлурана соответствует такому же уровню изофлурана и превышает пороговый уровень галотана.

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

Севофлуран не влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе (приблизительно до 9 часов).

Клинические исследования.

Исследования эффективности.

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

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

Анестезия у взрослых

У взрослых пациентов, у которых индукция проводилась с помощью маски, севофлуран обеспечивал плавную и быструю индукционную анестезию. В 3-х исследованиях в амбулаторных условиях и в 25-ти исследованиях в стационарных условиях, включавших 3591 взрослых пациентов (2022 получали севофлуран, 1196 – изофлуран, 111 – энфлуран и 262 – пропофол), севофлуран зарекомендовал себя как эффективное средство для поддержания анестезии. Севофлуран проявил себя в качестве адекватного средства при применении в нейрохирургии, при кесаревом сечении, аорто-коронарном шунтировании, а

также у пациентов без заболеваний сердца при наличии факторов риска ишемии миокарда.

Анестезия у детей

В 2-х исследованиях в амбулаторных условиях и в 3-х исследованиях в стационарных условиях, включавших 1498 детей (837 получали севофлуран, 661 – галотан), севофлуран зарекомендовал себя как эффективное средство для индукции и поддержания анестезии. В педиатрических исследованиях (введение в наркоз с помощью маски) время индукции было статистически достоверно короче, а частота возникновения кашля была достоверно ниже при применении севофлурана, чем при применении галотана.

Исследования безопасности.

Клинические исследования были проведены на разнообразных популяциях пациентов (дети, взрослые, пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной, печеночной недостаточностью, с ожирением, пациенты, которым проводятся операции шунтирования на сердце, получающие аминогликозиды или метаболические индукторы, пациенты с повторными хирургическими вмешательствами, пациенты, которым проводится оперативное вмешательство на протяжении более чем 6 часов), а также результаты оценки лабораторных параметров (таких как АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, креатинин сыворотки крови, азот мочевины крови) наряду с показателем частоты побочных реакций (в исследованиях), связанных с печеночной или почечной функцией, показали, что севофлуран не оказывает клинически значимого эффекта на функцию печени или почек и не усугубляет существующую почечную или печеночную недостаточность у пациентов исследуемой популяции (см. разделы 4.4 и 4.8). Данные исследований также продемонстрировали, что не было статистически достоверной разницы в количестве пациентов, имевших изменения каких-либо клинико-химических показателей, при применении севофлурана по сравнению с другими ингаляционными анестетиками. Влияние на функцию почек было сопоставимо при применении севофлурана и других ингаляционных анестетиков, при разных типах контура анестезии, при различной скорости подачи анестетика, а также у пациентов с концентрацией неорганических фторидов $\geq 50 \mu\text{M}$ и $< 50 \mu\text{M}$. Частота развития почечной дисфункции в сравнительных исследованиях составляла $< 1\%$ как для севофлурана (0,17%), так и для других ингаляционных анестетиков (0,22% для изофлурана, галотана, энфлурана, пропофола). Данная частота согласуется с частотой в общей хирургической практике. Во всех случаях существовала либо альтернативная причина, либо имелось обоснованное объяснение развития почечной дисфункции.

Применение в педиатрии

В некоторых опубликованных исследованиях у детей наблюдался когнитивный дефицит после повторных или длительных воздействий анестетиками в раннем возрасте. Эти исследования имеют существенные ограничения, и неясно, наблюдаются ли наблюдаемые эффекты из-за введения анестезирующего/седативного препарата или других факторов, таких как операция или основное заболевание. Кроме того, более поздние опубликованные

исследования по реестру не подтвердили эти результаты.

Опубликованные исследования на животных некоторых анестетиков/седативных препаратов сообщили о неблагоприятном воздействии на развитие мозга в раннем возрасте.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Севофлуран эффективен и хорошо переносим при применении в качестве основного средства для поддержания анестезии у пациентов с печеночной недостаточностью класса А и В по шкале Чайлда-Пью. Севофлуран не усугублял существующую печеночную недостаточность. Побочные реакции со стороны печени, которые наблюдались в постмаркетинговых исследованиях - см. разделы 4.4 и 4.8.

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Быстрое выведение севофлурана легкими способствует минимизации количества анестезирующего средства, которое может метаболизироваться. У людей < 5 % абсорбированного севофлурана метаболизируется с помощью цитохрома P₄₅₀(CYP) 2E1, в результате чего образуется гексафлюороизопропанол (HFIP) с освобождением неорганического фторида и углекислого газа (или одной углеводной части). Потом HFIP быстро соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Других путей метаболизма севофлурана не было отмечено. Это единственный фторированный летучий анестетик, который не метаболизируется до трифторуксусной кислоты.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Севофлуран не оказывал выраженного воздействия на коронарные артерии и не усугублял ишемию миокарда в исследованиях на собаках.

В исследованиях на животных было продемонстрировано отсутствие влияния севофлурана на печеночную и почечную циркуляцию.

Севофлуран снижает скорость церебрального метаболизма кислорода (CMRO₂) аналогично изофлурану. CMRO₂ снижалась приблизительно на 50% при достижении 2,0 минимальных альвеолярных концентраций (МАК) анестетика. Исследования на животных показали, что севофлуран не оказывает существенного влияния на мозговое кровообращение.

Севофлуран значительно угнетал электрическую активность головного мозга (по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ)), сравнимо с эффектом после применения изофлурана.

Применение севофлурана не вызывало эпилептиформной активности при нормакапнии или гипокапнии. При использовании севофлурана (в отличие от энфлурана) попытки вызвать судорожную ЭЭГ активность во время гипокапнии с ритмическими звуковыми раздражителями не имели эффекта.

Опубликованные исследования на животных (включая приматов) показали, что использование анестетиков в период быстрого роста мозга или синаптогенеза в дозах, вызывающих анестезию от легкой до умеренной, приводит к потере клеток в развивающемся мозге с последующим отсроченным нарушением когнитивных функций. Клиническое значение этих неклинических данных неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Основные физико-химические свойства: прозрачное, бесцветное, летучее вещество;

температура кипения при 760 мм рт. ст.	58,6 °С
удельный вес при 20 °С	1,520-1,525
расчетное давление паров в мм рт.ст.	157 мм рт.ст. при 20 °С 197 мм рт.ст. при 25 °С 317 мм рт.ст. при 36 °С.

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

где $A = 8,086$

$B = - 1726,68$

$T = \text{°С} + 273,16\text{°К}$ (температура по шкале Кельвина).

Коэффициенты распределения при 37 °С:

вода/газ	0,36,
кровь/газ	0,63-0,69,
оливковое масло/газ	47,2-53,9,
головной мозг/газ	1,15.

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

электропроводная резина	14,0
бутиловая резина	7,7
поливинилхлорид	17,4
полиэтилен	1,3.

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

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Севофлуран остается стабильным, если его хранить при нормальном комнатном освещении. В присутствии сильных кислот или при действии тепла не отмечается заметной деградации. Севофлуран не оказывает повреждающего действия на нержавеющую сталь, латунь, алюминий, никелированную медь, хромированную медь или медно-бериллиевый сплав. Химическая деградация может происходить при воздействии на анестетик CO_2 -абсорбента наркозного аппарата. При использовании свежих абсорбентов деградация севофлурана минимальна и продукты деградации не определяются или нетоксичны. Деградация севофлурана и последующее образование деградантов усиливается при повышении температуры абсорбента, высыхании CO_2 -абсорбента (особенно содержащего гидроксид калия, напр., Baralyme[®]), повышении концентрации севофлурана и снижении потока свежего газа. Севофлуран может подвергаться щелочному распаду двумя путями. Первый путь происходит за счет потери фтористоводорода с образованием соединения А. Другой путь деградации происходит только в присутствии сухого абсорбента CO_2 и приводит к диссоциации севофлурана до гексафторизопропанола (HFIP) и формальдегида. HFIP – это неактивное, негенотоксическое вещество, которое быстро глюкуронизируется и выводится, и по токсичности сравнимо с севофлураном. Формальдегид присутствует при нормальных метаболических процессах. При использовании с очень сухим абсорбентом формальдегид может распадаться до метанола и формиата. Формиат (остаток муравьиной кислоты) может способствовать образованию монооксида углерода при высокой температуре. Метанол может взаимодействовать с соединением А с образованием соединения В. Соединение В подлежит последующей HF-элиминации с образованием соединений С, D, E. При использовании очень сухих абсорбентов, особенно таких, которые содержат гидроксид калия (например, Baralyme[®]), возможно образование формальдегида, метанола, монооксида углерода, соединения А и некоторых его деградантов, соединений В, С и D.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Условия отпуска

По рецепту.

6.5. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать.
Хранить плотно закрытым.

6.6. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 мл в пластиковом флаконе с колпачком системы Quik fil и термоусадочной пленкой, которая покрывает крышку и шейку флакона и содержит ленту, с логотипом компании. По 1 флакону в картонной коробке.

6.7. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Эббви Биофармасьютикалс ГмбХ, Швейцарская Конфедерация
Альте Штайнхаузерштрассе, 14, 6330 Хам
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH (Switzerland)
Alte Steinhäuserstrasse 14, 6330 Cham

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ЭббВи»

Адрес: Россия, 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ "Белые Сады", здание "А"

Телефон: +7 (495) 258 42 77

Электронная почта: pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№10667/18/21

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

12.09.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА