

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Севофлуран Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-004996
Торговое наименование: Севофлуран Медисорб
Международное непатентованное наименование: севофлуран
Лекарственная форма: жидкость для ингаляций
Состав:
действующее вещество: севофлуран 100%
Описание: прозрачная бесцветная летучая жидкость
Фармакотерапевтическая группа: средство для ингаляционной анестезии
Код АТХ: N01AB08
Характеристики: севофлуран – это не воспламеняющееся жидкое средство для общей анестезии, которое применяют с помощью испарителя. Он представляет собой фторированное производное метилизопропилового эфира.
Химическое наименование: 1,1,1,3,3,3 – гексафтор – 2 – (фтор-метокси) пропан.
Молекулярная масса: 200,05.
Севофлуран имеет следующие химические и физические 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
**уравнения для расчета давления паров, мм.рт.ст.:
 $\log_{10} P=A+B/T$, где:
 $A=8,086$, $B=-1726,68$, $T=C+273,16$ К (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 600-2-13.

Севофлуран не содержит добавок или химических стабилизаторов. Севофлуран не едкий. Он смешивается с этанолом, эфиром, хлороформом и бензолом и плохо растворим в воде.

Продукты распада севофлурана

Севофлуран сохраняет стабильность, если его хранить в условиях нормального комнатного освещения. В присутствии сильных кислот или под действием тепла существенного распада севофлурана не происходит. Севофлуран не вызывает коррозию нержавеющей стали, меди и алюминия, меди, покрытой никелем, меди, покрытой хромом и медно-бериллиевого сплава. Анестетик может разрушаться при контакте с поглотителем CO₂ в наркозном аппарате. При использовании свежих поглотителей, согласно рекомендациям, разрушение севофлурана минимально, продукты распада не определяются и не токсичны. Разрушение севофлурана и образование продуктов распада увеличивается при повышении температуры поглотителя, использовании сухого поглотителя (особенно содержащего калия гидроксид, например, Baralyme®), при повышении концентрации севофлурана и снижении потока свежего газа. Разрушение севофлурана под действием щелочей протекает по двум путям. В первом от молекулы отщепляется фтороводород и образуется пентофторизопропилфторметилэтиловый эфир (соединение А). Разрушение севофлурана по второму пути происходит только при наличии сухого поглотителя CO₂, при этом севофлуран превращается в гексафторизопропанол и формальдегид. Гексафторизопропанол не активен, не генотоксичен, быстро соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма, токсичность сравнима с токсичностью севофлурана. Формальдегид присутствует в реакциях нормального метаболизма и при контакте с пересушенным сорбентом в свою очередь распадается до метанола и формиата. Из формиата в дальнейшем под действием высокой температуры образуется монооксид углерода. Метанол может реагировать с соединением А, в результате метоксилирования дополнительно образуется соединение В. При дальнейшем отщеплении фтороводорода из соединения В образуются соединения С, D и E. Формальдегид, метанол, монооксид углерода, соединения А и, возможно некоторые продукты распада, соединения В, С и D могут образовываться при контакте препарата с очень сухим поглотителем, особенно, если он содержит калия гидроксид, (например, Baralyme®).

Распад севофлурана при взаимодействии с кислотами Льюиса
Препарат содержит не менее 300 ppm воды в качестве ингибитора реакции с кислотами Льюиса.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Влияние на кровообращение в головном мозге (внутричерепное давление, церебральный кровоток, церебральный метаболизм кислорода, церебральное перфузионное давление) также сопоставимо у севофлурана и изофлурана. Севофлуран оказывает минимальное действие на внутричерепное давление и не снижает реакцию на CO₂. Севофлуран не влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе (примерно до 9 часов).

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это концентрация, при которой у 50% пациентов не наблюдается двигательной реакции в ответ на стандартное раздражение (разрез кожи). МАК для севофлурана в различных возрастных группах приведены в разделе «Способ применения и дозы». МАК севофлурана в кислороде составляет 2,05% у 40-летнего взрослого человека. МАК севофлурана, как и других галогенизированных препаратов, снижается с возрастом и при добавлении динитрогена оксида.

Фармакокинетика

Растворимость

Низкая растворимость севофлурана в крови обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в общую анестезию и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Соотношение альвеолярной концентрации в конце вдоха и концентрации во вдыхаемой смеси через 30 минут после ингаляции севофлурана составило 0,85. В фазу выведения соотношение альвеолярных концентраций через 5 минут равнялось 0,15.

Распределение и метаболизм

Быстрое выведение севофлурана из легких сводит к минимуму метаболизм препарата. У человека менее 5% вводимой 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 соединяется с глюкуроновой кислотой и выводится из организма почками, токсичность сравнима с токсичностью севофлурана. Другие пути метаболизма севофлурана не установлены. Он является единственным фторированным летучим средством для наркоза, не метаболизирующимся до трифторуксусной кислоты.

Концентрация ионов фтора зависит от длительности общей анестезии, концентрации введенного севофлурана и состава смеси для наркоза.

Барбитураты не вызывают дефторирование севофлурана. Примерно у 7% взрослых, у которых в клинических исследованиях измеряли концентрации неорганического фтора, они превышали 50мкмоль/л; клинически значимых изменений функций почек ни у одного из этих пациентов не выявили.

Показания к применению

Вводная и поддерживающая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам (например, наличие в анамнезе связанных с использованием данных препаратов случаев гепатотоксичности, обычно включая повышение активности «печеночных» ферментов, лихорадку, лейкоцитоз и/или эозинофилию);
- подтвержденная или подозреваемая генетическая предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии;
- период кормления грудью.

С осторожностью:

- почечная недостаточность;
- повышенное внутричерепное давление;
- нейромышечные заболевания;
- митохондриальные заболевания;
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушения функции печени;
- одновременное применение препаратов, способных вызвать нарушения функции печени;
- склонность к возникновению судорог;
- применение при акушерских операциях;
- склонность к удлинению интервала QT и тахикардия типа «пируэт» в анамнезе;
- одностороннее применение 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
В репродуктивных исследованиях на животных севофлуран в дозах до 1 МАК не оказывал влияния на репродуктивную функцию и повреждающего действия на плод. Исследования у беременных женщин не проводились. Севофлуран можно применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

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

Роды

В клиническом исследовании продемонстрирована безопас-

ность 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.

Способ применения и дозы

Премедикация

Средства для премедикации должны подбираться анестезиологом индивидуально.

Общая анестезия во время хирургических вмешательств

При проведении 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 общей анестезии можно поддерживать путем ингаляции севофлурана в концентрации 0,5–3% в сочетании с динитрогена оксидом или без него.

Значения МАК для взрослых и детей с учетом возраста

| Возраст пациента | Севофлуран с кислородом | Севофлуран со смесью 65% N ₂ O и 35% O ₂ |
|------------------|-------------------------|--|
| 0–1 мес* | 3,3% | - |
| 1–<6 мес | 3,0% | - |
| 6 мес–<3 года | 2,8% | 2,0**% |
| 3–12 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% |

*Доноршенные новорожденные. МАК у недоношенных новорожденных не определяются.

** У детей от 1 года до 3 лет использовали 60% динитрогена оксид / 40% O₂.

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

Выход из общей анестезии

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

Побочное действие

Как и все мощные средства, для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Большинство нежелательных реакций являются легкими или умеренными и преходящими. Часто после операции и общей анестезии отмечаются тошнота, 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.

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 (≥1/10); часто (≥1/100,<1/10); нечасто (≥1/1000,<1/100); неизвестно (частота неизвестна).

Со стороны иммунной системы:

Неизвестно: анафилактические реакции**, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания:

Нечасто: гиперкреатинемия;

Со стороны психики:

Очень часто: агитация.

Со стороны нервной системы:

Часто: сонливость, головокружение, головная боль;

Нечасто: спутанность сознания;

Неизвестно: 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, bigeminy, инверсия зубца Т, фибрилляция предсердий, предсердная аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, снижение сегмента ST, кровотечения, синкопальные состояния;

Неизвестно: остановка сердца (<0,01%), фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, ассоциированное с желудочковой тахикардией типа «пируэт».

Со стороны системы дыхания:

Очень часто: кашель;

Часто: нарушение дыхания, ларингоспазм, обструкция дыхательных путей, задержка дыхания;

Нечасто: апноэ, бронхоспазм, гипоксия;

Неизвестно: одышка**, свистящее дыхание**, угнетение дыхания, отек легких.

Со стороны системы пищеварения:

Очень часто: тошнота, рвота;

Часто: повышенное слюноотделение.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

Неизвестно: гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени, панкреатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Неизвестно: сыпь**, крапивница, зуд, контактный дерматит**, отек лица**.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Неизвестно: мышечная ригидность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: задержка мочи, глюкозурия;

Неизвестно: тубулярный интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: озноб, лихорадка, гипотермия;

Неизвестно: злокачественная гипертермия (см. раздел «Особые указания»), чувство дискомфорта в области грудной клетки**.

Изменение лабораторных показателей:

Часто: преходящие нарушения показателей функции печени, изменения концентрации глюкозы в крови, преходящее повышение концентрации фторидов*, повышение активности АСТ в крови;

Нечасто: повышение активности АЛТ в крови, повышение активности ЛДГ в крови, изменение числа лейкоцитов.

* – во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться 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 случае длительного профессионального контакта с ингаляционными анестетиками.

Печень и желчевыводящие пути

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

ЦНС

Судороги: 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 один случай возникновения судорог подтвержден ЭЭГ. В большинстве случаев сообщалось о единичных эпизодах судорог, которые разрешались самостоятельно или после сопутствующей терапии; тем не менее, также отмечались и случаи множественных судорог. Судороги возникли во время индукции севофлураном либо вскоре после него, при выходе из наркоза и в послеоперационном периоде – сроком до 1 суток после анестезии.

Гиперчувствительность

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

Гиперметаболизм мышц

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

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Бета-симпатомиметики, такие как изопrenalин 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 MAO: существует опасность развития гипертонического криза в ходе проведения операции. Рекомендуются прекратить лечение неизбирательными ингибиторами MAO за 2 недели до проведения операции.

Применение севофлурана может вызвать 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 уровня калия в сыворотке крови, которое приводило к возникновению сердечной аритмии и смерти в послеоперационном периоде.

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

Симптоматетики непрямого действия

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

Бета-адреноблокаторы

Севофлуран может усилить 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, бензодиазепина, 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 сунфантил, 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 усилить гепатотоксическое действие изониазида.

Динитрогена оксид

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

Миорелаксанты

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

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

Среди недеполярирующих 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 недеполярирующих миорелаксантов; (2) при поддержании общей анестезии дозы недеполярирующих 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, пропofолом, могут потребоваться меньшие концентрации севофлурана.

Препараты Зверобоя продырявленного

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

Несовместимость

Сведения отсутствуют.

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 усилиться 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 углекислого газа (СО₂) 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 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 севофлурана 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 изменении интервала QT, очень редко связанном с тахикардией типа «пируэт» (в отдельных случаях летальные). Севофлуран следует применять с осторожностью у пациентов, подверженным данным осложнениям.

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

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

Увеличение концентрации севофлурана для поддержания общей анестезии вызывает дозозависимое снижение АД. Чрезмерное снижение АД может быть связано с глубокой общей анестезией; в таких случаях его можно повысить путем уменьшения концентрации подаваемого севофлурана.

При применении севофлурана, как и других средств для общей анестезии, у больных с ишемической болезнью сердца необходимо поддерживать стабильную гемодинамику, чтобы избежать ишемии миокарда.

После выхода из анестезии пациентом 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 СО₂

При применении севофлурана в аппаратах для наркоза, содержащих пересушенные сорбенты СО₂ (особенно содержащими калия гидроксид), описаны редкие случаи чрезмерного перегрева и/или спонтанного задымления и/или воспламенения аппаратов для наркоза. При перегревании резервуаров с сорбентом СО₂ 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 СО₂, усиливается, если сорбент высыхает; например, при длительном воздействии сухого газа через резервуар с сорбентом СО₂. 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 услови-

ях не проводилась.

Если анестезиолог подозревает, что сорбент СО₂ пересушен, то его следует заменить перед применением севофлурана. При пересыхании сорбента СО₂ цвет индикатора меняется не всегда. Следовательно, отсутствие изменений цвета индикатора нельзя считать подтверждением адекватной гидратации. Сорбенты СО₂ 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 плазме крови, что приводило к развитию сердечных аритмий и смерти в послеоперационном периоде. Риск выше у пациентов со скрытыми и клинически проявляющимися нейромышечными заболеваниями, особенно у пациентов с миодистрофией Дюшенна. В большинстве случаев имелась связь развития указанных осложнений с одновременным применением суксаметония. У данных пациентов наблюдалось также значительное увеличение активности креатинфосфокиназы в плазме и в некоторых случаях изменения состава мочи, указывающих на миоглобуринурию. 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 в этой группе пациентов окончательно не установлена, его следует применять с осторожностью у больных с почечной недостаточностью. Материалы контролируемых клинических 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 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 необходимо 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. Безопасность применения севофлурана у пациентов с нарушениями функции почек не установлена.

Нарушение функции печени

В пострегистрационных наблюдениях были зарегистрированы очень редкие случаи нарушений функции печени (от легких до тяжелых) или гепатита (с желтухой и 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 поврежденной 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 больных, 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 пациентов 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 поддерживающую интенсивную симптоматическую терапию, включая поддержание нормальной температуры тела, функции дыхания и кровообращения, контроль водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Позднее может развиться почечная недостаточность, в этом случае необходимо 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. У детей глубина анестезии должна быть ограничена. При подборе дозы севофлурана 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 в анамнезе факторов риска развития судорог. Севофлуран должен применяться с осторожностью у пациентов со склонностью к развитию судорог.

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

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

Анестезия у 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 работу 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 быстрой психомоторных реакций, таких как вождение транспортного средства или работа с техникой, требующая особого внимания. Возможность возобновления занятий этими видами деятельности определяет анестезиолог.

Форма выпуска

Жидкость для ингаляций. По 100 или 250 мл во флаконы из темного стекла, закрытые полиэтиленовыми пробкой и крышкой полиэтиленовой резьбовой, укомплектованные совместимым запорным адаптером для заливки Севофлурана (система Quik-Fil), с защитным колпачком. 1 флакон с адаптером вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного или 6 флаконов с адаптером вместе с инструкцией по применению в коробку из гофрированного картона с картонным разделителем.

Условия хранения

При температуре от 15 до 30 °С в плотно закрытом флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту. Для использования в стационаре.

Производитель:

Акционерное общество «Медисорб»

Юридический адрес:

614113, Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6

Адрес места осуществления производства:

614113, Россия, г. Пермь, ул. Причальная,

д.16

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Медисорб» 614113,

Россия, г. Пермь, ул. Гальперина, 6.

Тел./факс: (342) 259-41-41

E-mail: info@medisorb.ru

www.medisorb.ru



МЕДИСОРБ