

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СЕВОФЛУРАН
(SEVOFLURANE)

Склад:

діюча речовина: sevoflurane;

1 флакон (250 мл) містить севофлурану 100 %.

Лікарська форма. Рідина для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для загальної анестезії. Галогенвмісні вуглеводні. Севофлуран.

Код АТХ N01A B08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інгаляційне застосування препарату для вступного наркозу спричиняє швидку втрату свідомості, яка швидко відновлюється після закінчення анестезії. Вступний наркоз супроводжується мінімальним збудженням або ознаками подразнення верхніх дихальних шляхів і не спричиняє підвищеної секреції у трахеобронхіальному дереві та стимуляції центральної нервової системи. У дослідженнях за участю педіатричних пацієнтів (введення у наркоз за допомогою маски) частота виникнення кашлю при застосуванні севофлурану була значно нижчою, ніж при застосуванні галотану. Як і інші засоби для інгаляційного наркозу, севофлуран спричиняє дозозалежне пригнічення дихальної функції та зниження артеріального тиску. У людини адреналініндукований аритмогенний пороговий рівень севофлурану відповідає такому ж рівню ізофлурану та перевищує пороговий рівень галотану.

Севофлуран діє мінімально на внутрішньочерепний тиск та не зменшує реакцію на CO₂.

Севофлуран не має клінічно значущого впливу на функцію печінки або нирок і не спричиняє підсилення ниркової та печінкової недостатності. Севофлуран не впливає на концентраційну функцію нирок навіть при тривалому наркозі (приблизно до 9 годин).

Фармакокінетика.

У результаті слабкої розчинності севофлурану в крові концентрація в альвеолах швидко зростає після введення і швидко знижується після припинення введення анестезуючого засобу.

Швидке та екстенсивне виведення севофлурану легеньми сприяє мінімізації кількості анестезуючого засобу, яка може метаболізуватися. У людей <5 % абсорбованого севофлурану метаболізується за допомогою цитохрому P450(CYP) 2E1, у результаті чого утворюється гексафлюороізопропанол (ГФП) з вивільненням неорганічного фториду та вуглекислого газу (або одної вуглеводної частини). Потім ГФП швидко зв'язується з глюкуроною кислотою та виводиться зі сечею. Інших шляхів метаболізму севофлурану не було відзначено. Це єдиний фторований летючий анестетик, що не метаболізується до трифтороцтової кислоти.

Концентрація фторид-іону залежить від тривалості анестезії, концентрації севофлурану та складу суміші для анестезії. Дефторування севофлурану не індукується барбітуратами. Приблизно у 7 % дорослих пацієнтів під час клінічної програми було визначено вміст неорганічних фторидів у концентрації понад 50 мкмоль, але клінічного впливу на ниркову функцію не спостерігалось.

Клінічні дослідження

Дослідження ефективності

Проводилися дослідження севофлурану як анестезуючого засобу за участю дітей та дорослих пацієнтів. Результати досліджень продемонстрували, що севофлуран забезпечує плавну швидку індукцію, а також швидкий вихід із анестезії.

Застосування севофлурану у дослідженнях асоціювалося з більш швидкою індукцією та більш швидким виходом з анестезії, реакцією на команди, орієнтуванням, ніж у групах порівняння.

Анестезія у дорослих

У дорослих пацієнтів, у яких індукція проводилася за допомогою маски, севофлуран забезпечував плавну і швидку індукційну анестезію. У дослідженнях в амбулаторних та стаціонарних умовах, що включали дорослих пацієнтів (застосовували севофлуран, ізофлуран, енфлуран і пропофол), севофлуран зарекомендував себе як ефективний засіб для підтримки анестезії. Севофлуран проявив себе як адекватний засіб при застосуванні в нейрохірургії, при кесаревому розтині, аорто-коронарному шунтуванні, а також у пацієнтів без серцевих захворювань із ризиком ішемії міокарда.

Анестезія у дітей

У педіатричних дослідженнях (введення в наркоз за допомогою маски) час індукції був статистично достовірно коротшим, а частота виникнення кашлю була достовірно нижчою при застосуванні севофлурану, ніж при застосуванні галотану.

Дослідження безпеки

Клінічні дослідження за участю різних популяцій пацієнтів (діти, дорослі, пацієнти літнього віку, пацієнти з нирковою, печінковою недостатністю, з ожирінням, пацієнти, яким проводяться операції шунтування на серці, які отримують аміноглікозиди або метаболічні індуктори, пацієнти з повторними хірургічними втручаннями, пацієнти, яким проводиться оперативне втручання протягом більше ніж 6 годин), а також результати оцінки лабораторних параметрів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, загальний білірубін, креатинін сироватки крові, азот сечовини крові) поряд з показником частоти побічних реакцій (у дослідженнях), пов'язаних із печінковою або нирковою функцією, показали, що севофлуран не виявляє клінічно значущого впливу на функцію печінки або нирок і не погіршує існуючу ниркову чи печінкову недостатність. Дані досліджень також продемонстрували, що не було статистично істотної різниці в кількості пацієнтів, що мали зміни будь-яких клініко-хімічних показників, при застосуванні севофлурану порівняно з іншими інгаляційними анестетиками. Вплив на функцію нирок був зіставний у севофлурану та інших інгаляційних анестетиків при різних типах контуру анестезії, при різній швидкості подачі анестетика, а також у пацієнтів з концентрацією неорганічних фторидів ≥ 50 мкмоль та < 50 мкмоль. Частота розвитку ниркової дисфункції в порівняльних дослідженнях становила < 1 % як для севофлурану (0,17 %), так і для інших інгаляційних анестетиків (0,22 % для ізофлурану, галотану, енфлурану, пропофолу). Дана частота узгоджується з частотою в загальній хірургічній практиці. У всіх випадках існувала або альтернативна причина, або було обґрунтоване пояснення розвитку ниркової дисфункції.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Севофлуран ефективний і добре переноситься при застосуванні як основного засобу для підтримання анестезії у пацієнтів з печінковою недостатністю класу А і В за шкалою Чайлда-П'ю. Севофлуран не погіршував існуючу печінкову недостатність.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Вплив севофлурану оцінювався у пацієнтів з нирковою недостатністю з рівнем креатиніну у сироватці крові $\geq 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л). Виходячи з частоти та амплітуди змін концентрації креатиніну, севофлуран не погіршував функцію нирок.

Фармацевтичні характеристики

Формула для розрахунку тиску насиченої пари: $\text{Log}_{10} P_{\text{пари}} = A + B/T$,

де $A = 8,086$,

$B = - 1726,68$,

$T = ^\circ\text{C} + 273,16^\circ\text{K}$ (температура за шкалою Кельвіна).

Коефіцієнти розподілу при 37°C :

вода/газ	0,36,
кров/газ	0,63-0,69,
оливкова олія/газ	47,2-53,9,
головний мозок/газ	1,15.

Середні коефіцієнти розподілу компонент/газ при 25 °С для полімерів, які використовуються за медичними показаннями:

електропровідна гума	14,0,
бутилова гума	7,7,
полівінілхлорид	17,4,
поліетилен	1,3.

Севофлуран – це негорюча, невибухонебезпечна рідина, яка вводиться шляхом інгаляції рідини, що випаровується за допомогою випарника. Севофлуран є хімічно стабільним. При наявності сильних кислот або підвищеної температури помітного хімічного розпаду не відбувається.

Деградація севофлурану

Севофлуран залишається стабільним, якщо його зберігати при нормальному кімнатному освітленні. У разі наявності сильних кислот або при дії тепла не відзначається помітної деградації. Севофлуран не чинить пошкоджувальної дії на нержавіючу сталь, латунь, алюміній, нікельовану мідь, хромовану мідь або мідно-берилієвий сплав. Хімічна деградація може відбуватися через вплив на анестетик CO₂-абсорбенту наркозного апарату. При використанні свіжих абсорбентів деградація севофлурану мінімальна і продукти деградації не визначаються або нетоксичні. Деградація севофлурану та послідує утворення деградантів посилюється при підвищенні температури абсорбенту, висиханні CO₂-абсорбенту (особливо такого, що містить гідроксид калію, наприклад Baralyme[®]), підвищенні концентрації севофлурану та зниженні потоку свіжого газу. Севофлуран може піддаватися лужному розпаду двома шляхами. Перший шлях відбувається за рахунок втрати фтористоводню з утворенням сполуки А. Другий шлях деградації відбувається тільки при наявності сухого абсорбенту CO₂ та призводить до дисоціації севофлурану до гексафторізопропанолу (HFIP) та формальдегіду. HFIP – це неактивна, негенотоксична речовина, що швидко глюкоронізується і виводиться та за токсичністю порівнюється з севофлураном. Формальдегід наявний при нормальних метаболічних процесах. При застосуванні з дуже сухим абсорбентом формальдегід може розпадатися до метанолу та форміату. Форміат (залишок мурашиної кислоти) може сприяти утворенню монооксиду вуглецю при високій температурі. Метанол може взаємодіяти зі сполукою А з утворенням сполуки В. Сполука В підлягає подальшій HF-елімінації з утворенням сполук С, D, E. При застосуванні дуже сухих абсорбентів, особливо таких, що містять гідроксид калію (наприклад, Baralyme[®]), можливе утворення формальдегіду, метанолу, монооксиду вуглецю, сполуки А та деяких її деградантів, сполук В, С та D.

Клінічні характеристики.

Показання.

Індукція та підтримання загальної анестезії у дорослих пацієнтів і дітей при стаціонарних та амбулаторних операціях.

Противоказання.

Підтверджена або підозрювана генетична схильність до злякисної гіпертермії. Підтверджена або підозрювана підвищена чутливість до севофлурану або до інших галогенвмісних анестетиків (наприклад, наявність в анамнезі порушення функції печінки із підвищенням рівня печінкових ферментів, гарячкою, лейкоцитозом та/або еозинофілією, що виникли з нез'ясованих причин після застосування галогенвмісних анестетиків). Якщо протипоказана загальна анестезія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час анестезії севофлураном бета-симпатоміметики, такі як ізопреналін, та альфа- і бета-симпатоміметики, такі як адреналін та норадреналін, необхідно застосовувати з обережністю у зв'язку з потенційним ризиком виникнення шлуночкової аритмії.

Неселективні інгібітори моноаміноксидази (МАО). Ризик щодо виникнення кризи під час хірургічного втручання. Зазвичай рекомендують відмінити терапію за 2 тижні до хірургічного втручання.

Севофлуран може призводити до вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які отримують лікування антагоністами кальцієвих каналів, а саме – похідними дигідропіридину.

Слід бути обережним під час одночасного застосування антагоністів кальцієвих каналів із засобами для інгаляційної анестезії у зв'язку з ризиком адитивного негативного інотропного ефекту.

Одночасне застосування сукцинілхоліну та засобів для інгаляційної анестезії рідко супроводжується підвищенням рівня калію у сироватці крові, що призводило до серцевої аритмії та летального наслідку у пацієнтів дитячого віку впродовж післяопераційного періоду.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, після внутрішньовенного введення анестезуючого засобу, наприклад пропофолу, можуть бути потрібні менші концентрації севофлурану.

Севофлуран безпечний і ефективний при застосуванні з препаратами, що часто застосовуються у хірургічній практиці, такими як засоби, що діють на центральну нервову систему, вегетативну нервову систему, міорелаксанти, протимікробні препарати, включаючи аміноглікозиди, гормони, синтетичні замінники, деривати крові і серцево-судинні препарати, включаючи епінефрин.

Епінефрин/адреналін. Севофлуран, подібно до ізофлурану, підвищує чутливість міокарда до аритмогенного ефекту адреналіну, що вводиться екзогенно.

Симпатоміметики непрямої дії. При взаємодії севофлурану зі симпатоміметиками (амфетамін, ефедрин) існує ризик розвитку гострих гіпертонічних епізодів.

Бета-блокатори. Севофлуран може посилювати негативний інотропний, хронотропний і дромотропний ефект бета-блокаторів (шляхом блокування серцево-судинних компенсаторних механізмів).

Верапаміл. При одночасному застосуванні верапамілу зі севофлураном спостерігалось порушення атріовентрикулярної провідності.

Трава звіробою. У пацієнтів, які протягом тривалого часу приймали звіробій, були зареєстровані випадки тяжкої артеріальної гіпотензії та затримка виходу з наркозу.

Індуктори CYP2E1. Лікарські засоби та сполуки, які підвищують активність цитохрому P450 ізоферменту CYP2E1, такі як ізоніазид і спирт, можуть підвищувати метаболізм севофлурану і призвести до значного збільшення концентрації фтору у плазмі крові. Одночасне застосування севофлурану та ізоніазиду може потенціювати гепатотоксичну дію ізоніазиду.

Барбітурати. Севофлуран сумісний у комбінації з барбітуратами, які широко застосовуються у хірургічній практиці.

Бензодіазепіни та опіоїди. Очікується зниження мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) севофлурану, як і інших інгаляційних анестетиків; севофлуран сумісний у комбінації з бензодіазепінами та опіоїдами, які часто застосовуються у хірургічній практиці. Застосування опіоїдів, таких як алфентаніл і суфентаніл, у поєднанні з севофлураном може призвести до синергетичного зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та частоти дихання.

Закис азоту. Як і при застосуванні з іншими інгаляційними анестетиками, МАК севофлурану знижується (на 50 % у дорослих пацієнтів та на 25 % у дітей).

Нейром'язові блокатори. Як і інші інгаляційні анестетики, севофлуран впливає як на інтенсивність, так і на тривалість нейром'язової блокади, спричиненої недеполяризуючими міорелаксантами.

У разі використання додаткової алфентаніл-N₂O анестезії севофлуран посилює нейром'язову блокаду, спричинену панкуроніумом, векуроніумом, атракуріумом. Вплив

севофлурану на сукцинілхолін і тривалість дії деполяризуючих нервово-м'язових блокаторів не вивчався.

Зниження дози блокаторів нервово-м'язового проведення під час індукційної анестезії може призвести до відстрочення настання стану, придатного для інтубації трахеї, або до неадекватної м'язової релаксації, оскільки потенціювання дії міорелаксантів відбувається протягом кількох хвилин після початку введення севофлурану.

Вивчалися взаємодії з недеполяризуючими блокаторами нервово-м'язового проведення, такими як панкуроніум, векуроніум, атракуріум. У разі відсутності спеціальних вказівок для ендотрахеальної інтубації не слід зменшувати дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів, при підтримці анестезії дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів необхідно зменшити, як при N₂O/опіоїдній анестезії. Додаткові дози м'язових релаксантів призначають лише після оцінки відповіді на нейростимуляцію. Як і у разі застосування блокаторів, після застосування внутрішньовенного анестезуючого засобу, наприклад пропофолу, може бути потрібна менша концентрація севофлурану. Значне підвищення концентрації фторидів у плазмі крові спостерігалось після підвищення активності СУР 2Е1.

Особливості застосування.

Севофлуран може спричиняти пригнічення дихання, що підсилюється під час премедикації наркотичними або іншими лікарськими засобами, які спричиняють пригнічення дихання. Дихання необхідно контролювати та в разі необхідності надати невідкладну медичну допомогу.

Севофлуран можуть вводити лише ті особи, які мають підготовку щодо проведення загальної анестезії. Обов'язкова наявність апаратури для підтримання прохідності дихальних шляхів, проведення штучної вентиляції легенів, забезпечення киснем та відновлення циркуляції крові. Концентрація севофлурану, що подається із випарника, повинна бути точно відома. Оскільки летючі анестетики відрізняються фізичними властивостями, потрібно використовувати тільки випарники, спеціально калібровані для застосування севофлурану. Застосування загальної анестезії повинно бути індивідуалізоване, ґрунтуватися на реакції пацієнта у відповідь на анестезію. Разом з посиленням анестезії збільшуються артеріальна гіпотензія та пригнічення дихання.

Злоякісна гіпертермія

У схильних до злоякісної гіпертермії пацієнтів сильнодіючі інгаляційні засоби для анестезії можуть ініціювати кістково-м'язовий гіперметаболічний стан, у результаті чого підвищується потреба у кисні та розвивається клінічний синдром, відомий як злоякісна гіпертермія. Повідомлялося про один випадок розвитку злоякісної гіпертермії. Цей синдром проявляється гіперкапнією і може включати такі неспецифічні ознаки як ригідність м'язів, тахікардію, тахіпное, ціаноз, аритмію та/або нестабільний артеріальний тиск (деякі з цих симптомів можуть також виникати при поверхневому наркозі, гострій гіпоксії, гіперкапнії та гіповолемії).

У клінічних дослідженнях повідомлялося про один випадок розвитку злоякісної гіпертермії. Також злоякісна гіпертермія спостерігалася у постмаркетингових дослідженнях. У деяких випадках повідомлялося про летальні наслідки.

Лікування включає відміну ініціюючих засобів (наприклад, севофлурану), внутрішньовенне введення дантролену натрію (див. інструкцію для медичного застосування дантролену натрію) та застосування підтримуючої терапії, яка складається з енергійних дій, спрямованих на нормалізацію температури тіла, підтримку функції дихання і кровообігу та корекції порушень водно-електролітного балансу. Пізніше може розвинутиися ниркова недостатність, тому необхідно контролювати та підтримувати діурез, якщо можливо.

Періопераційна гіперкаліємія

Застосування інгаляційних анестезуючих засобів асоціюється з рідкісними випадками підвищення рівня калію у плазмі крові, що може проявитися аритміями, у дітей були летальні випадки у післяопераційному періоді. Особливо сприйнятливі пацієнти з латентними або явними нейром'язовими захворюваннями, зокрема з нейром'язовою дистрофією Дюшена. У більшості зазначених випадків одночасно застосовувався

сукцинілхолін. Також у цих пацієнтів спостерігалось значне підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові, в деяких випадках – міоглобінурія. Незважаючи на те, що ці прояви подібні до злоякісної гіпертермії, в жодного з пацієнтів не спостерігалися симптоми ригідності м'язів або гіперметаболічного стану. Рекомендується рання та інтенсивна корекція гіперкаліємії і лікування аритмій з подальшим обстеженням на латентні нейроп'язові захворювання.

Були поодинокі повідомлення про подовження інтервалу QT, дуже рідко асоційоване з піруетною шлуночковою тахікардією, що у виняткових випадках було летальним. Необхідно з обережністю застосовувати севофлуран пацієнтам, схильним до появи такого стану.

Повідомлялося про поодинокі випадки шлуночкової екстрасистоїї у дітей з хворобою Помпе.

Пацієнтам із мітохондріальними порушеннями загальну анестезію, у т.ч. севофлураном, потрібно застосовувати з обережністю.

Печінка

Були зареєстровані поодинокі випадки післяопераційного порушення функції печінки або гепатиту з або без жовтяниці легкого, середнього та важкого ступеня. Клінічне рішення повинно бути зваженим при застосовуванні севофлурану пацієнтам зі супутніми порушеннями функції печінки або при застосуванні препаратів, що спричиняють порушення функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося, що використання галогенованих вуглеводневих анестетиків у минулому може збільшувати ризик ураження печінки, особливо якщо інтервал між застосуваннями менше 3 місяців.

Загальні

Під час підтримання анестезії збільшення концентрації севофлурану призводить до дозозалежних знижень артеріального тиску. Надмірне зниження артеріального тиску може бути пов'язане з глибиною анестезії, і у таких випадках його можна коригувати, зменшуючи концентрацію севофлурану, що вдихається. Слід бути особливо обережним при виборі дозування для пацієнтів, які страждають гіповолемією, гіпотонією або іншим гемодинамічним порушенням, наприклад через застосування супутніх лікарських засобів. Як і при застосуванні будь-яких анестетиків, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця важливо підтримувати гемодинамічну стабільність для запобігання ішемії міокарда.

Необхідно ретельно оцінити пробудження після анестезії, перед тим як вивести пацієнта з післяопераційної палати.

Хоча відновлення свідомості після застосування севофлурану відбувається зазвичай протягом декількох хвилин, вплив на інтелектуальні здібності протягом 2-3 днів після анестезії не вивчався. Як і після застосування інших анестетиків, можуть відзначитися невеликі зміни настрою протягом декількох днів після анестезії (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Необхідно з обережністю застосовувати севофлуран при анестезії в акушерстві, оскільки розслаблюючий вплив на матку може підвищувати ризик виникнення маткових кровотеч (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Заміна CO₂-абсорбентів, що висохли

У разі прямого контакту севофлурану з CO₂-абсорбентами утворюється незначна кількість сполуки А (пента-флуороізопропенілфлуорометил-ефір) та незначна кількість сполуки В (пента-флуорометоксиізопропілфлуорометил-ефір). Рівні сполуки А підвищуються при підвищенні температури контейнера, збільшенні анестезуючої концентрації, зниженні швидкості потоку газу і підвищуються більше при застосуванні калію гідроксиду (наприклад, Baralume®), ніж натрієвого вапна.

Заміну CO₂-абсорбентів, що висохли, необхідно проводити до застосування препарату, щоб запобігти екзотермічній реакції, яка посилює деградацію севофлурану.

Пацієнти з нирковою недостатністю

У зв'язку з малою кількістю досліджених пацієнтів з нирковою недостатністю (вихідний рівень креатиніну сироватки понад 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)) безпека прийому севофлурану

для цієї групи не була повністю встановлена. Таким чином, пацієнтам із нирковою недостатністю Севофлуран слід призначати з обережністю.

Нейрохірургія

Севофлуран необхідно призначати з обережністю пацієнтам із ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску та вжити заходів, спрямованих на зниження внутрішньочерепного тиску, зокрема провести гіпервентиляцію.

Судоми

Повідомлялося про рідкісні випадки судом під час застосування севофлурану. Застосування севофлурану асоціювалося із виникненням судом у дітей та молодих людей (віком до 21 року), а також у пацієнтів літнього віку незалежно від наявності факторів ризику схильності до розвитку судом. Необхідно провести клінічну оцінку стану пацієнтів перед застосуванням севофлурану у разі ризику виникнення судом. У дітей глибина анестезії повинна бути обмежена. Завдяки електроенцефалограмі можна оптимізувати дозу севофлурану та запобігти розвитку судом у пацієнтів зі схильністю до їх виникнення (див. розділ «Діти»).

Діти

Застосування севофлурану було пов'язане зі судомами. Багато з них спостерігалось у дітей, починаючи з двомісячного віку, і дорослих молодшого віку, більшість із яких не мали факторів ризику розвитку судом. Клінічне рішення має бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам із можливим ризиком розвитку судом.

У дітей спостерігались дистонічні рухи (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування дітям із синдромом Дауна

Брадикардія при синдромі Дауна

Під час індукційної анестезії севофлураном повідомлялося про епізоди тяжкої брадикардії та зупинки серця, не пов'язані з вродженими вадами серця, у дітей із синдромом Дауна. У більшості випадків симптоми брадикардії зменшувалися при зниженні концентрації севофлурану, проведенні маніпуляцій на дихальних шляхах або введенні антихолінергічних засобів чи адреналіну.

Під час індукції слід уважно спостерігати за частотою серцевих скорочень і розглянути можливість поступового збільшення концентрації севофлурану, що вдихається, до досягнення належного рівня анестезії. Слід забезпечити наявність антихолінергічних засобів та адреналіну під час введення севофлурану для індукції цій групі пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивні дослідження на щурах і кроликах у дозах до 1 МАК не продемонстрували погіршення фертильності або шкоди для плода при застосуванні севофлурану. Добре контрольованих адекватних досліджень застосування севофлурану вагітним немає, тому його можна застосовувати вагітним лише за життєвими показаннями.

Опубліковано дослідження на тваринах щодо застосування деяких анестетиків/седативних препаратів, в яких повідомлялося про несприятливий вплив на розвиток мозку в ранньому віці (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Безпека застосування севофлурану для матері та новонародженого була доведена у клінічних дослідженнях під час кесаревого розтину. Безпеку при застосуванні під час пологів не вивчали.

Севофлуран, як інші інгаляційні засоби, має розслаблюючий вплив на матку з потенційним ризиком маткової кровотечі. Клінічне рішення повинне бути зваженим при застосуванні севофлурану під час анестезії в акушерстві.

Невідомо, чи виділяється севофлуран або його метаболіти у грудне молоко. Через відсутність задокументованого досвіду застосування у період лактації жінки повинні припинити годування груддю на 48 годин після застосування севофлурану.

Фертильність

Дослідження на щурах та кролях не виявили жодних ознак порушення фертильності у разі застосування севофлурану у дозах до 1 МАК.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Після анестезії севофлураном пацієнтам не можна керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами протягом часу, який визначає лікар індивідуально.

Спосіб застосування та дози.

Севофлуран необхідно вводити за допомогою випарника, спеціально каліброваного для застосування севофлурану таким чином, щоб концентрацію, яка подається, можна було точно контролювати.

Індукція

Дозу необхідно добирати індивідуально та підвищувати до бажаного ефекту відповідно до віку і клінічного статусу пацієнта. Можна вводити короткодійний барбітурат або інший внутрішньовенний засіб для індукції, після чого шляхом інгаляції ввести севофлуран. У дорослих при інспірації севофлурану в концентрації до 5 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менше ніж за 2 хвилини. У дітей при інспірації севофлурану в концентрації до 7 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менше ніж за 2 хвилини.

Альтернативно для індукції пацієнтам, які не отримали премедикацію, можна застосовувати інспірацію севофлурану в концентрації до 8 %.

Підтримання

Хірургічні рівні анестезії можна підтримувати за допомогою концентрацій від 0,5 до 3 % севофлурану із закисом азоту або без нього (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

МАК севофлурану знижується з віком та при додаванні закису азоту. Середня концентрація севофлурану, необхідна для досягнення МАК у пацієнтів віком 80 років, становить приблизно 50 % від концентрації, необхідної для пацієнтів віком 20 років.

У таблиці наведені середні показники МАК для різних вікових груп.

МАК Севофлурану для дорослих та дітей залежно від віку пацієнта		
Вік пацієнтів	Севофлуран у кисні	Севофлуран у 65 % N ₂ O/35 % O ₂
0-1 місяць**	3,3 %	2 %*
1 місяць – < 6 місяців	3,0 %	
6 місяців – < 3 роки	2,8 %	
3-12 років	2,5 %	
25 років	2,6 %	1,4 %
40 років	2,1 %	1,1 %
60 років	1,7 %	0,9 %
80 років	1,4 %	0,7 %

* Для дітей віком 1- < 3 років використовувався 60 % N₂O/40 % O₂.

** Доношені новонароджені. У недоношених новонароджених МАК не було визначено.

Вихід із анестезії

Після анестезії севофлураном час виходу з анестезії зазвичай короткий. Таким чином, пацієнти можуть потребувати раннього післяопераційного знеболення.

Діти.

Застосування севофлурану доношеним новонародженим дітям можливе з народження.

Передозування.

У разі передозування (пригнічення дихальної і серцевої діяльності) необхідно вжити таких заходів: припинити введення препарату, забезпечити прохідність дихальних шляхів, розпочати штучну допоміжну або контрольовану вентиляцію з киснем та підтримувати адекватну серцево-судинну функцію.

Побічні реакції.

Як і всі сильнодіючі інгаляційні анестезуючі засоби, севофлуран може спричинити дозозалежне пригнічення дихальної і серцевої діяльності. Ступінь тяжкості більшості

побічних ефектів є легким і помірним, вони є минушими. У післяопераційному періоді часто спостерігаються нудота та блювання, які часто є наслідком хірургічного втручання та загальної анестезії, можуть бути пов'язані з інгаляційним анестетиком, іншими препаратами, що призначаються інтра- або післяопераційно, та відповіддю пацієнта на хірургічне втручання; їх відсоток є подібним до відсотка виникнення таких явищ при застосуванні інших інгаляційних анестезуючих засобів.

Побічні реакції, що спостерігалися у хворих під час клінічних досліджень

Побічні реакції розподілені за системами органів і частотою виникнення (понад 10 % – дуже часті; 1-10 % – часті; 0,1-1 % – нечасті; 0,1-0,01 % – поодинокі; менше 0,01 % – рідкісні, включаючи окремі повідомлення); частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

У дорослих пацієнтів дуже часто спостерігали нудоту, блювання, артеріальну гіпотензію, у пацієнтів літнього віку – артеріальну гіпотензію, нудоту, брадикардію, у дітей дуже часто – нудоту, блювання, збудження, кашель. Вид, тяжкість та частота побічних реакцій у пацієнтів, яким застосовували севофлуран, такі ж самі, як і у пацієнтів, яким застосовували інші препарати для анестезії.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасті – лейкопенія, лейкоцитоз.

З боку травної системи: дуже часто – нудота та блювання; часто – гіперсалівація.

З боку серця: дуже часті – брадикардія, артеріальна гіпотензія; часті – тахікардія, артеріальна гіпертензія; нечасті – повна атріовентрикулярна блокада, фібриляція передсердь, аритмія, вентрикулярні екстрасистоли, суправентрикулярні екстрасистоли, екстрасистоли; частота невідома – пролонгація інтервалу QT, пов'язана з веретеноподібною аритмією Torsade.

Психічні розлади: дуже часті – збудження; нечасті – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: часті – запаморочення, сонливість, головний біль.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часті – кашель; часті – розлади дихання, ларингоспазм; нечасті – апное, гіпоксія, астма.

З боку сечовидільної системи: нечасті – затримка сечі, глюкозурія.

Загальні розлади: часті – озноб, пропасниця, гіпотермія.

Лабораторні дослідження: часті – зміни рівня глюкози в сироватці крові, зміни функціональних проб печінки, збільшення АЛТ, АСТ (у рідкісних випадках спостерігалися транзиторні зміни функціональних проб печінки при застосуванні севофлурану і аналогічних препаратів), зміни кількості лейкоцитів, минуле підвищення рівнів неорганічних фторидів у сироватці крові, може проявлятися під час і після анестезії севофлураном (зазвичай пікові концентрації неорганічних фторидів досягаються через 2 години після закінчення анестезії севофлураном і через 48 годин повертаються до передопераційних рівнів; у клінічних дослідженнях підвищені концентрації фторидів не асоціювалися з порушенням функції нирок); нечасті – підвищення рівня креатиніну, лактатдегідрогенази.

Постмаркетинговий досвід застосування препарату

Про побічні реакції стало відомо зі спонтанних повідомлень, частоту та причинно-наслідковий зв'язок встановити неможливо.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, гіперчутливість (можуть асоціюватися з реакціями гіперчутливості, особливо при тривалому застосуванні інгаляційних анестетиків), анафілактоїдні реакції.

З боку нервової системи: судоми (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»), м'язова дистонія.

З боку серця: зупинка серця (із постмаркетингових спостережень дуже рідко повідомлялося про зупинку серця при застосуванні севофлурану), пролонгація QT, брадикардія у пацієнтів із синдромом Дауна, аритмія по типу *torsade de pointes*.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, стридор (можуть асоціюватися з реакціями гіперчутливості, особливо при тривалому застосуванні інгаляційних анестетиків), бронхоспазм, набряк легень, апное.

З боку гепатобілярної системи: гепатит, печінкова недостатність та некроз печінки, однак зв'язок зі севофлураном не був остаточно доведений.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, контактний дерматит, набряк обличчя (можуть асоціюватися з реакціями гіперчутливості, особливо при тривалому застосуванні інгаляційних анестетиків), кропив'янка, свербіж.

З боку сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність.

Загальні розлади: дискомфорт у грудній клітці (може асоціюватися з реакціями гіперчутливості, особливо при тривалому застосуванні інгаляційних анестетиків), злоякісна гіпертермія.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язові посмикування.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження на тваринах продемонстрували, що печінкова та ниркова циркуляції добре зберігаються при застосуванні севофлурану.

Севофлуран знижує рівень церебрального метаболізму кисню ($CMRO_2$) у спосіб, аналогічний тому, що спостерігається при застосуванні ізофлурану. $CMRO_2$ знижується приблизно на 50 % при концентраціях севофлурану, що наближуються до 2,0 MAC (мінімальна альвеолярна концентрація). Дослідження на тваринах продемонстрували, що севофлуран не має значущого впливу на церебральний кровообіг.

У тварин севофлуран суттєво пригнічує електричну активність головного мозку (за даними електроенцефалографії (ЕЕГ)), що можна порівняти з ефектом після застосування рівносильних доз ізофлурану. Немає жодних доказів того, що застосування севофлурану пов'язано з епілептиформною активністю за умов нормокапнії або гіпокапнії. На відміну від енфлурану, спроби виявлення активності ЕЕГ, подібної до епілептичних нападів, під час гіпокапнії за допомогою ритмічних слухових збудників не були успішними.

Сполука А була мінімально нефротоксичною при концентраціях 50 – 114 ч/млн протягом 3 годин у ряді досліджень на щурах. Токсичність характеризувалася спорадичним некрозом однієї клітини проксимальних канальцевих клітин. Механізм цієї ниркової токсичності у щурів невідомий і його застосовність до людини встановлено не було. Передбачається, що у людини порівняльні граничні межі нефротоксичності, пов'язаної зі сполукою А, будуть дорівнювати 150 – 200 ч/млн. Концентрації сполуки А, зареєстровані у клінічній практиці, в середньому становлять 19 ч/млн у дорослих (максимум 32 ч/млн) при застосуванні натронного вапна як абсорбенту CO_2 .

Опубліковані дослідження, які проводилися на вагітних і ювенільних тваринах, вказують на те, що застосування анестезуючих засобів та седативних препаратів, які блокують рецептори НМДА та/або посилюють активність ГАМК протягом періоду швидкого росту мозку або синаптогенезу, можуть призвести до втрати чутливості нейрональних та олігодендроцитарних клітин у мозку, що розвивається, та до змін у синаптичній морфології та нейрогенезі при застосуванні більше ніж протягом 3 годин. Ці дослідження включали анестезуючі засоби різних класів лікарських засобів. Клінічне значення цих неклінічних даних ще з'ясовується (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 250 мл препарату у флаконі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пірамал Крітікал Кер Інк.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
3950 Шелден Сьоркл, Бетлехем, Пенсильванія (ПА) 18017, США.