

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
ФЛУРАН С

Торговое название

Флуран С

Международное непатентованное название

Sevoflurane

Описание

Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

Состав

Действующее вещество: севофлуран – 250 мл (379,25 г).

Форма выпуска

Жидкость для ингаляционного наркоза.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для общей анестезии. Галогенсодержащие углеводороды. Севофлуран.

Код АТХ

N01AB08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

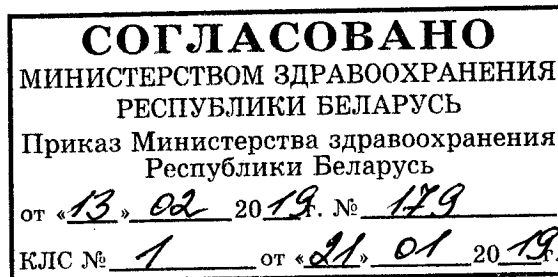
Ингаляционное применение лекарственного средства для вводного наркоза вызывает быстрое отключение сознания, которое быстро возобновляется по окончании анестезии. Вводный наркоз сопровождается минимальным возбуждением или признаками раздражения верхних дыхательных путей и не вызывает повышенную секрецию 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).

Фармакокинетика

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 глюконовой 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.

Фармацевтические характеристики

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:

$$\log_{10} P_{\text{пара}} = A + B/T, \text{ где}$$

A=8,086; B=-1726,68; T=°C+273,16 °K (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:

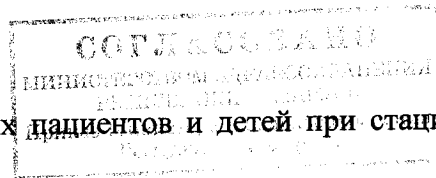
электропроводная резина	14,0
бутиловая резина	7,7
поливинилхлорид	17,4
полиэтилен	1,3

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

Дегградация севофлурана

Севофлуран остается стабильным, если его хранить при нормальном комнатном освещении. В присутствии сильных кислот или при действии тепла не отмечается заметной дегградации.

Севофлуран не оказывает повреждающего действия на нержавеющую сталь, латунь, алюминий, никелированную медь, хромированную медь или медно-бериллиевый сплав. Химическая дегградация может происходить при воздействии на анестетик CO₂-абсорбента наркозного аппарата. При использовании свежих абсорбентов дегградация севофлурана минимальна и продукты дегградации не определяются или нетоксичны. Дегградация севофлурана и последующее образование дегградантов усиливается при повышении температуры абсорбента, высушении CO₂-абсорбента (особенно содержащего гидроксид калия), 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 дегградации происходит только в присутствии сухого абсорбента CO₂ 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, возможно образование формальдегида, метанола, монооксида углерода, соединения А и некоторых его дегградантов, соединений В, С и D.



Показания к применению

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

Способ применения и дозы

Премедикация

Премедикация должна подбираться анестезиологом индивидуально для каждого пациента.

Общая анестезия во время хирургических вмешательств

Севофлуран 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 концентрации от 0,5 % до 3 % севофлурана с закисью азота или без нее.

Минимальная альвеолярная концентрация севофлурана для взрослых пациентов и детей в зависимости от возраста пациента		
Возраст пациента	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65 % N ₂ O/35 % O ₂
0-1 месяцев*	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 %	0,9 %
80 лет	1,4 %	0,7 %

*Доношенные новорожденные. У недоношенных новорожденных МАК не определялась.

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

Применение у пациентов 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.

Применение в педиатрии

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.

Побочное действие

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 наблюдается тошнота, рвота и делирий, которые часто являются следствием хирургического вмешательства и общей анестезии, могут быть связаны с ингаляционным анестетиком, другими лекарственными средствами, 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.

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

Все побочные реакции, потенциально связанные с применением севофлурана, в клинических испытаниях и постмаркетинговом периоде представлены ниже 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 лекарственного средства сравнения.

Нарушения со стороны иммунной системы: неизвестно – анафилактические реакции¹, анафилактоидные реакции, гиперчувствительность¹.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны психики: очень часто – возбуждение; нечасто – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, сонливость, головная боль; неизвестно – конвульсии (см. раздел "Меры предосторожности"), 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, одышка¹, свистящее дыхание¹, 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.

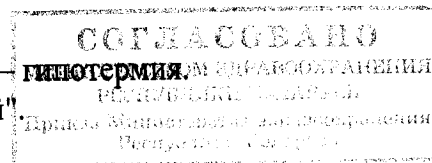
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестно – гепатит^{1,2}, печеночная недостаточность^{1,2} и некроз печени^{1,2}.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: неизвестно – контактный дерматит¹, зуд, сыпь¹, отек в области лица¹, 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 клетки¹, злокачественная гипертермия^{1,2}.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто – изменения уровня глюкозы в сыворотке крови, изменения функциональных проб печени³, изменение количества лейкоцитов, повышение аспартат аминотрансферазы, повышение уровней неорганических фторидов в сыворотке крови⁴; нечасто – повышение уровня АЛТ, повышение уровня креатинина, повышение уровня ЛДГ.



Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – гипертермия.

¹ – см. подраздел "Описание отдельных побочных реакций".

² – см. раздел "Меры предосторожности".

³ – в редких случаях наблюдались транзиторные изменения функциональных проб печени при использовании севофлурана и аналогичных лекарственных средств.

⁴ – во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточных уровней неорганического фтора. См. подраздел "Описание отдельных побочных реакций".

Описание отдельных побочных реакций

Во время и после общей анестезии севофлураном может отмечаться преходящее повышение сывороточных уровней неорганического фтора. Концентрация его обычно достигает максимума в течение 2 часов после прекращения введения севофлурана и возвращается к дооперационному уровню в течение 48 часов. 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 "Меры предосторожности").

Сообщалось о редких случаях гиперчувствительности (в том числе о случаях контактного дерматита, сыпи, диспноэ, свистящего дыхания, чувстве дискомфорта в грудной клетке, отеков лица, анафилактических реакциях); 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 провоцировать развитие гиперметаболического состояния скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению потребности в кислороде и проявляется в виде клинического синдрома злокачественной гипертермии (см. раздел "Меры предосторожности").

Применение в педиатрии

Применение севофлурана было связано с возникновением судорог. Многие из них возникали у детей, начиная с 2-х 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 "Меры предосторожности").

Противопоказания

Подтвержденная или подозреваемая генетическая склонность к злокачественной гипертермии.

Подтвержденная или подозреваемая повышенная чувствительность 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.

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 контролируруемую вентиляцию с кислородом и поддерживать адекватную сердечно-сосудистую функцию.

Меры предосторожности

Севофлуран может вызывать угнетение дыхания, которое может быть усилено премедикацией наркотическими или другими лекарственными средствами, которые вызывают угнетение дыхания. Дыхание должно контролироваться и, при необходимости, должна быть оказана неотложная медицинская помощь.

Севофлуран должен вводиться только персоналом обученным проведению общей анестезии. Севофлуран должен вводиться только при максимально безопасных условиях с возможностью поддержания проводимости дыхательных путей пациента, проведения искусственной вентиляции легких, при наличии источника кислорода и с возможностью незамедлительного восстановления циркуляции крови.

Концентрация севофлурана, подаваемого через испаритель, должна быть точно известна.

Так как летучие анестетики отличаются по своим физическим свойствам, нужно использовать только испарители, специально откалиброванные для применения севофлурана. Применение общей анестезии должно быть индивидуально на основании реакции пациента на анестезию. Пониженное артериальное давление и угнетение дыхания увеличиваются во время действия анестезии.

Злокачественная гипертермия

У предрасположенных пациентов сильнодействующие ингаляционные анестетики могут вызвать костно-мышечное гиперметаболическое состояние, что приводит к повышенной потребности кислорода и возникновению клинического синдрома, известного 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 включает обязательное прекращение применения иницирующих средств (например, севофлурана), введение внутривенно дантролена натрия (для дальнейшей информации по уходу за пациентом, см. инструкцию по медицинскому применению 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. Позже может развиваться почечная недостаточность, поэтому необходимо контролировать и поддерживать диурез, если возможно.

Послеоперационная гиперкалиемия

В послеоперационный период использование ингаляционных анестетиков ассоциируется с редкими случаями повышения уровня калия в плазме крови, что может проявиться в аритмии, 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 том числе севофлураном, должна применяться с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функций печени

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 лекарственных средств, вызывающих нарушение функции печени (см. раздел "Побочное действие").

Предыдущее применение анестетиков – галогенизированных углеводородов, 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 гиповолемией, гипотензией или другими гемодинамическими нарушениями вследствие сопутствующего приема медикаментов.

Как и при применении любых анестетиков, у пациентов с 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 севофлурана 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. Быстрый выход из наркоза у детей может сопровождаться возбуждением и снижением коммуникативных способностей (примерно в 25 % случаев).

Замена высохших адсорбентов CO₂

При применении лекарственного средства Флуран С 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 Флуран С, 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 А, В, С и D) наблюдалось в дыхательном контуре экспериментальных наркозных аппаратов с пересушенными сорбентами, когда концентрация севофлурана достигала максимума (8 %) в течение 2-х и более часов. Концентрации формальдегида, образующиеся в подобных условиях, достигали значений, способных вызвать слабое раздражение дыхательных путей. Клиническая оценка воздействия продуктов разложения севофлурана на организм в экстремальных условиях не проводилась.

Если анестезиолог подозревает, что сорбент 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 лекарственного средства Флуран С в этой группе не была полностью установлена. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью Флуран С следует назначать с осторожностью.

В некоторых исследованиях на крысах нефротоксичность наблюдалась вследствие воздействия соединения А (пентафлуороизопропенилфлуорометил 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

Флуран С 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 и подростки

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 "Побочное действие").

У детей наблюдались дистонические движения.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными 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.

Применение при беременности и в период кормления грудью

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.

Безопасность севофлурана для матери и новорожденного была доказана в клиническом исследовании, в ходе которого севофлуран применялся для анестезии во время кесаревого 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Неселективные ингибиторы MAO: 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 лекарственными средствами, такими как средства, действующие на центральную нервную систему, вегетативную нервную систему, миорелаксанты, противомикробные лекарственные средства, включая аминогликозиды, гормоны, синтетические заменители, дериваты крови и сердечно-сосудистые лекарственные средства, 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.

β-блокаторы

Севофлуран может усиливать негативный инотропный, хронотропный и дромотропный эффекты β-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

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

Бензодиазепины и опиоиды

Ожидается снижение МАК севофлурана, как и других ингаляционных анестетиков; севофлуран 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).

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-NO₂ 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 деполяризующих 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 CYP2E1 наблюдалось значительное увеличение фторида в плазме крови.

Условия хранения

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

Хранить плотно закрытым. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 250 мл лекарственного средства во флаконах из темного стекла III гидролитического класса с крышкой из полипропилена и вкладышем из полиэтилена, предназначенным для обеспечения герметичности укупорки, а также цветным кольцом для флаконов, предназначенным для фиксации флакона к системе заправки/испарителю с помощью адаптера. Один флакон вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия отпуска

Для стационаров.

Информация о производителе

"К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.", Румыния, Илфов, 075100 г. Отопень, ул. Ероилор, №1А ("S.C. Rompharm Company S.R.L.", Romania, Ilfov, 075100 Otopeni, Str. Eroilor, Nr. 1A) / СООО "Лекфарм", Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а
Тел./факс: (01774)-53801 e-mail: office@lekpharm.by