

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**СЕВОРАН®**

**(SEVORANE®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 флакон містить не менше 99,9875 % і не більше 100 % севофлурану.

**Лікарська форма.** Рідина для інгаляцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби для загальної анестезії. Галогеновмісні вуглеводні. Севофлуран.

Код АТХ N01A B08.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Інгаляційне застосування лікарського засобу 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 у педіатричній практиці (введення в наркоз за допомогою маски) виникнення кашлю при застосуванні севофлурану було значно нижчим, ніж при застосуванні галотану. Як і інші засоби для інгаляційного наркозу, севофлуран спричиняє дозозалежне пригнічення дихальної функції та зниження артеріального тиску. У людини адреналін-індукований 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 CO<sub>2</sub>.

Севофлуран не чинить 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 легенями сприяє мінімізації кількості анестезуючого засобу, яка може метаболізуватися. У людей < 5 % абсорбованого севофлурану метаболізується за допомогою цитохрому P<sub>450</sub> (CYP) 2E1, у результаті чого утворюється гексафлюороізопропанол (HFIP) зі звільненням неорганічного фториду та вуглекислого газу (або одної вуглеводної частини). Потім HFIP швидко з'єднується з глюкуроною кислотою та виводиться із сечею. Інших шляхів метаболізму севофлурану не було відзначено. Це єдиний фторований летючий анестетик, що не метаболізується до трифтороцтової кислоти.

Концентрація фторид-іона 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 µM, але клінічного впливу на ниркову функцію не спостерігалось.

#### *Клінічні дослідження.*

##### Дослідження ефективності.

Проводили чисельні клінічні дослідження севофлурану в якості анестезуючого засобу для дітей та для дорослих пацієнтів. Результати досліджень продемонстрували, що севофлуран забезпечує плавну, швидку індукцію, а також швидкий вихід з 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 трьох дослідженнях в амбулаторних умовах і в 25 дослідженнях у стаціонарних умовах, що включали 3591 дорослого пацієнта (2022 отримували севофлуран, 1196 – ізофлуран, 111 – енфлуран і 262 – 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 з ризиком ішемії міокарда.

##### *Анестезія у дітей.*

У двох дослідженнях в амбулаторних умовах і в трьох дослідженнях в стаціонарних умовах, що включали 1498 дітей (837 отримували севофлуран, 661 – галотан), севофлуран зарекомендував себе як ефективний засіб для індукції та підтримки анестезії. 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, які були проведені у різних популяціях 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, яким проводять повторні хірургічні втручання, пацієнти, котрим проводиться оперативне втручання протягом більш ніж 6 годин), а також результати оцінки лабораторних параметрів (таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза, загальний білірубін, креатинін сироватки крові, азот сечовини крові)

поряд з показником частоти побічних реакцій (у дослідженнях), пов'язаних з печінковою або нирковою функцією, показали, що севофлуран не спричиняє клінічно значущого ефекту на функцію печінки або нирок і не посилює наявну ниркову чи печінкову недостатність у пацієнтів досліджуваної популяції (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Дані досліджень також продемонстрували, що не було статистично істотної різниці в кількості пацієнтів, які мали зміни будь-яких клініко-хімічних показників, при застосуванні севофлурану порівняно з іншими інгаляційними анестетиками. Вплив на функцію нирок був зіставний при застосуванні севофлурану та інших інгаляційних анестетиків, при різних типах контуру анестезії, при різній швидкості подачі анестетика, а також у пацієнтів з концентрацією неорганічних фторидів  $\geq 50 \mu\text{M}$  та  $< 50 \mu\text{M}$ . Частота розвитку ниркової дисфункції у порівняльних дослідженнях становила  $< 1\%$  як при застосуванні севофлурану (0,17%), так і при застосуванні інших інгаляційних анестетиків (0,22% при застосуванні ізофлурану, галотану, енфлурану, пропофолу). Дана частота узгоджується з частотою в загальній хірургічній практиці. У всіх випадках існувала або альтернативна причина, або було обгрунтоване пояснення розвитку ниркової дисфункції.

## Діти.

**У деяких опублікованих дослідженнях, що проводилися за участю дітей, спостерігався когнітивний дефіцит після повторної або тривалої дії анестезуючих засобів на ранніх етапах життя. Ці дослідження мають суттєві обмеження і залишаються незрозумілими, чи виникали ефекти, що спостерігалися, у зв'язку із застосуванням анестезуючих засобів/ седативних препаратів, чи у зв'язку з іншими факторами, такими як хірургічне втручання або основне захворювання. Крім того, ці дані не були підтверджені у пізніше опублікованих реєстраційних дослідженнях. В опублікованих дослідженнях на тваринах, в яких вивчали деякі анестезуючі засоби/ седативні препарати, повідомлялося про побічний вплив на розвиток мозку на ранніх етапах життя (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).**

### Пацієнти з печінковою недостатністю.

Протягом клінічних досліджень севофлуран був ефективний і добре переносився при застосуванні в якості основного засобу для підтримки анестезії у пацієнтів з печінковою недостатністю класу А і В за шкалою Чайлда — П'ю. Севофлуран не посилював наявну печінкову недостатність. Про побічні реакції з боку печінки, що спостерігалися у постмаркетингових дослідженнях, див. у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції».

### Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

#### Фармацевтичні характеристики.

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

де  $A = 8,086$ ,

$B = -1726,68$ ,

$T = \text{°C} + 273,16 \text{ °K}$  (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 °C 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 присутності 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 CO<sub>2</sub>-абсорбенту наркозного апарату. При використанні свіжих абсорбентів деградація севофлурану мінімальна і продукти деградації не визначаються або нетоксичні. Деградація севофлурану та подальше утворення дегрантів посилюється при підвищенні температури абсорбенту, висиханні CO<sub>2</sub>-абсорбенту (особливо що містить гідроксид калію, наприклад Baralume®), 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 у присутності сухого абсорбенту CO<sub>2</sub> 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 присутній при нормальних метаболічних процесах. При використанні 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 використанні дуже сухих абсорбентів, особливо таких, що містять гідроксид калію (наприклад, Baralume®), можливе утворення формальдегіду, метанолу, монооксиду вуглецю, Сполуки А та деяких її деградантів, Сполук В, С та D.

## **Деградація кислоти Льюїса.**

У складі міститься щонайменше 3 %о води як інгібітора кислоти Льюїса. Інші хімічні стабілізатори не застосовуються.

## **Клінічні характеристики.**

### *Показання.*

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

### *Протипоказання.*

Підтверджена або підозрювана генетична схильність до злякисної гіпертермії.

Підтверджена або підозрювана підвищена чутливість до севофлурану або до інших галогеновмісних анестетиків (наприклад, наявність в анамнезі порушення функції печінки, зазвичай із підвищенням рівня печінкових ферментів, гарячкою, лейкоцитозом та/або еозинофілією, що виникли з нез'ясованих причин після застосування галогеновмісних 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 MAO: ризик щодо виникнення кризи під час хірургічного втручання. Як правило, рекомендовано відмінити терапію за 2 тижні до хірургічного втручання.

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

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

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

Після введення внутрішньовенного анестезуючого засобу, наприклад пропофолу, можуть потребуватися менші концентрації севофлурану.

Севофлуран безпечний і ефективний при призначенні з препаратами, що часто застосовуються в 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 з симпатоміметиками (амфетамін, ефедрин) існує ризик розвитку гострих гіпертонічних епізодів.

*Бета-блокатори.* Севофлуран може збільшити негативні інотропні, хронотропні та дромотропні ефекти бета-блокаторів (шляхом блокування серцево-судинних компенсаторних механізмів).

*Верапаміл.* При одночасному застосуванні верапамілу з севофлураном спостерігалось порушення атріовентрикулярної провідності.

*Трава звіробою.* У пацієнтів, які довгостроково приймали звіробій, були зареєстровані випадки важкої гіпотонії та затримка виходу з наркозу.

Метаболізм севофлурану може посилюватися відомими індукторами CYP2E1 (наприклад, ізоніазидом та алкоголем), але не барбітуратами. Одночасне застосування севофлурану та ізоніазиду може потенціювати гепатотоксичну дію ізоніазиду.

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

*Барбітурати.* Севофлуран сумісний 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 з бензодіазепінами та опіоїдами, які часто застосовуються у хірургічній практиці. Застосування опіоїдів, таких як алфентаніл і суфентаніл, у поєднанні із севофлураном може призвести до синергетичного зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та частоти дихання.

*Індуктори CYP2E1.* Лікарські препарати 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості», фармакокінетика, метаболізм і фторид-іон).

*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 випадках використання додаткової алфентаніл- $N_2O$  анестезії севофлуран посилює нейром'язову блокаду, спричинену панкуроніумом, векуроніумом, атракуріумом. Вплив севофлурану на сукцинілхолін і тривалість дії депольоризуючих нервово-м'язових блокаторів не вивчали.

Зниження дози блокаторів нервово-м'язового проведення під час індукційної анестезії може призвести до відтермінування 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. При відсутності спеціальних вказівок, для ендотрахеальної інтубації не зменшувати дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів, при підтримці анестезії дозу недеполяризуючих м'язових релаксантів необхідно зменшити, як при  $N_2O$ /опіоїдній анестезії. Додаткові дози м'язових релаксантів призначати 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 спостерігалось після підвищення активності CYP 2E1.

### **Особливості застосування.**

Севофлуран може спричиняти пригнічення дихання, що підсилюється під час премедикації наркотичними або іншими лікарськими засобами, які спричиняють пригнічення дихання.

Дихання необхідно контролювати, і в разі необхідності слід надати невідкладну медичну допомогу. Севофлуран можуть вводити лише ті особи, які мають підготовку для 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, ґрунтуючись на реакції пацієнта у відповідь на анестезію. Разом з посиленням анестезії збільшуються гіпотензія та пригнічення дихання.

Були повідомлення про те, що попереднє застосування анестетиків - галогенізованих вуглеводнів, особливо якщо інтервал між використанням становив менше 3 місяців, може збільшити потенційний ризик розвитку ураження печінки.

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 екстрасистолії у дітей з хворобою Помпе.

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

#### *Печінка.*

Дуже рідкісні випадки легкої, середньої та важкої післяопераційної порушення функції печінки або гепатиту з або без жовтяниці були зареєстровані в постмаркетингових дослідженнях. Клінічне рішення повинно бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам з супутніми умовами порушенням функції печінки або при застосуванні препаратів, що спричиняють порушення функції печінки (див. розділ «Побічна дія»). Повідомлялося, що використання галогенованих вуглеводневих анестетиків в минулому може збільшувати ризик ураження печінки, особливо якщо інтервал між застосуваннями менше 3 місяців.

Під час підтримання анестезії збільшення концентрації севофлурану призводить до дозозалежного зниження артеріального тиску. Надмірне зниження артеріального тиску може бути пов'язаним з глибиною анестезії, і у таких випадках його можна коригувати, зменшуючи концентрацію севофлурану, що вдихається. Як і при застосуванні будь-яких анестетиків, у хворих на ішемічну хворобу 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 вивчали. Як і після інших анестетиків, можуть відзначатися невеликі зміни настрою протягом декількох днів після анестезії (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами»).

Необхідно з обережністю застосовувати севофлуран при анестезії в акушерстві, оскільки розслаблюючий вплив на матку може підвищувати ризик виникнення маткових кровотеч.

Застосування севофлурану асоціювалося із виникненням судом у дітей та молодих людей (до 21 року), а також в осіб літнього віку незалежно від наявності факторів ризику схильності до розвитку судом. Необхідно провести клінічну оцінку стану пацієнтів перед застосуванням севофлурану у випадку 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.

У дітей спостерігалися дистонічні рухи.

#### *Злоякісна гіпертермія.*

У схильних до неї осіб 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. Цей синдром проявляється гіперкапнією і може включати такі неспецифічні ознаки як ригідність м'язів, тахікардію, тахіпноє, 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 злаякісна гіпертермія спостерігалася у постмаркетингових дослідженнях. У деяких випадках повідомлялося про летальні наслідки.

Лікування злаякісної гіпертермії включає припинення застосування ініціюючих засобів (наприклад севофлурану), внутрішньовенне введення дантролену натрію (див. інструкцію для медичного застосування дантролену натрію) і призначення підтримуючої терапії, яка складається з енергійних дій, спрямованих на нормалізацію температури тіла, підтримку функції дихання та 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 в аритміях, у дітей були летальні випадки у післяопераційному періоді. Особливо сприйнятливі пацієнти з латентними або явними нейром'язовими захворюваннями, особливо з нейром'язовою дистрофією Дюшена. У більшості зазначених випадків одночасно застосовували сукцинілхолін. Також у цих пацієнтів спостерігалася значне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) у плазмі крові, в деяких випадках – міоглобінурія. Незважаючи на те, що ці прояви подібні до злаякісної гіпертермії, в жодного пацієнта не спостерігалася ознак або симптомів ригідності м'язів або гіперметаболічного стану. Рекомендується рання та інтенсивна корекція гіперкаліємії і лікування аритмій з подальшим обстеженням на латентні нейром'язові захворювання.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

У зв'язку з малою кількістю досліджених пацієнтів з нирковою недостатністю (початковий рівень креатиніну сироватки крові понад 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)) безпека прийому Севорану у цій групі не була повністю встановлена. Таким чином, пацієнтам з нирковою недостатністю Севоран слід призначати з обережністю.

#### *Нейрохірургія.*

Севоран необхідно призначати з обережністю пацієнтам із ризиком підвищення внутрішньочерепного тиску та застосовувати заходи, спрямовані на зниження внутрішньочерепного тиску, наприклад, гіпервентиляцію.

#### *Судоми.*

Повідомлялося про рідкісні випадки судом під час застосування севофлурану (див. особливості застосування у розділах «Діти» та «Побічні реакції»).

Існує зв'язок між застосуванням севофлурану та розвитком судом, що спостерігались у дітей та молодих пацієнтів, а також у хворих літнього віку як із факторами ризику розвитку судом так і без них. Перед застосуванням севофлурану необхідна клінічна оцінка ризику розвитку судом у пацієнтів, які мають фактори ризику. У дітей глибина анестезії повинна бути обмежена. Моніторинг ЕЕГ може дати змогу оптимізувати дозу севофлурану і допомогти уникнути розвитку судом у пацієнтів з схильністю до них (див. розділ «Діти»)

#### *Діти.*

Застосування севофлурану було пов'язане з судомами. Багато з них мали місце у дітей,

починаючи з двомісячного віку, і молодих дорослих, більшість з яких не мали факторів ризику розвитку судом. Клінічне рішення має бути зваженим при застосуванні севофлурану пацієнтам, які можуть мати ризик розвитку судом (див. розділ «Побічні реакції»).

*Заміна CO<sub>2</sub>-абсорбентів, що висохли.*

У випадку прямого контакту севофлурану з CO<sub>2</sub>-абсорбентами утворюється незначна кількість Сполуки А (пента-флуороізопропенілфлуорометил-ефір (PIFE)) та незначна кількість Сполуки В (пента-флуорометоксиізопропілфлуорометил-ефір (PMFE)). 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 CO<sub>2</sub>-абсорбентів, що висохли, необхідно проводити до застосування Севорану, щоб запобігти екзотермічній реакції, яка посилює деградацію севофлурану.

### ***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 використанні севофлурану під час анестезії в акушерстві.

Невідомо, чи проникає севофлуран або його метаболіти у грудне молоко. Через відсутність задокументованого досвіду застосування у 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 механізмами протягом часу, який визначає лікар індивідуально.

## **Спосіб застосування та дози.**

Севоран 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. Для індукції севофлуран можна вводити у кисні або у суміші кисню з закисом азоту.

У дорослих при інспірації севофлурану в концентрації до 5 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менш ніж за 2 хвилини. У дітей при інспірації севофлурану в концентрації до 7 % зазвичай досягається хірургічна анестезія менш ніж за 2 хвилини.

Альтернативно для індукції у пацієнтів, 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. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Мінімальна альвеолярна концентрація (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 <sub>2</sub> O/35 % O <sub>2</sub> *
0-1 місяць**	3,3 %	2,0 %
1 місяць - < 6 місяців	3,0 %	
6 місяців - < 3 років	2,8 %	
3-12 років	2,5 %	
25 років	2,6 %	1,4 %
40 років	2,1 %	1,1 %
60 років	1,7 %	0,90 %
80 років	1,4 %	0,70 %

\* Для дітей віком 1 - < 3 років використовувався 60 % N<sub>2</sub>O/40 % O<sub>2</sub>.

\*\* 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 знеболювання.

**Діти.** Застосування Севоран доношеним новонародженим дітям можливе від народження.

### ***Передозування.***

У випадку передозування (пригнічення дихальної і серцевої діяльності) необхідно вжити таких заходів: припинити введення лікарського засобу, 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 легкими і помірним, вони є мінущими. У післяопераційному періоді часто спостерігаються нудота, блювання і делірій, 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 процент є подібним до процента 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).

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

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи:* нечасті - лейкопенія, лейкоцитоз.

*Шлунково-кишкові розлади:* дуже часто - нудота та блювання; часті - гіперсалівація.

*Кардіальні порушення:* 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 de pointes*.

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

*Неврологічні розлади:* часті – запаморочення, сонливість, головний біль.

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

*Розлади з боку сечовидільної системи:* нечасті – затримка сечі, глюкозурія.

*Загальні розлади:* часті – озноб, пропасниця, гіпотермія.

*Лабораторні дослідження:* часті – зміни рівнів 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, минуще 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; в клінічних дослідженнях підвищені концентрації фторидів не асоціювалися з погіршенням 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.

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

*Неврологічні розлади:* судоми (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»), м'язова дистонія.

*Кардіальні порушення:* зупинка серця (з постмаркетингових спостережень дуже рідко повідомлялося про зупинку серця при застосуванні севофлурану), пролонгація QT, аритмія по типу *torsade de pointes*.

*Порушення 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.

*Розлади гепатобіліарної системи:* гепатит, печінкова недостатність та некроз печінки, однак зв'язок з севофлураном не був остаточно доведений.

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

*Розлади 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.

*Порушення 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 МАК (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 NMDA (N-метил-D-аспартат) та/або посилюють активність ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) 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'ясується (див. розділ «Фармакодинаміка»).

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Не заморожувати. Зберігати щільно закритим.

**Упаковка.** По 250 мл у пластиковому флаконі з ковпачком системи Quik fil та термоусадковою плівкою, що покриває кришку та шийку флакона, та містить стрічку з логотипом компанії.

По 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Еббві С.р.л., Італія/ AbbVie S.r.l., Italy.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

С.Р. 148 Понтіна Км 52, СНС - Камповерде ді Априліа (лок. Априліа) - 04011 Априліа (ЛТ), Італія/  
S.R. 148 Pontina Km. 52, SNC - Campoverde di Aprilia, (loc. Aprilia) - 04011 Aprilia (LT), Italy.