

BS 1 09/06/2017

NIV-26248

2/98

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 19/09/17



1000007187

Rx 250ml No 4456  
**SEVORane.**  
 SEVOFLURANE 100%  
 250 ml

INHALATION ANAESTHETIC

Rx 250ml No 4456  
**SEVORane.**  
 SEVOFLURANE 100%  
 250 ml

INHALATION ANAESTHETIC

To be used only as directed by a medical practitioner

Non Flammable  
Non Explosive

Store in temperature not above 30°C

Each 250mL contains  
100% w/w sevoflurane

**FOR DOSAGE AND ADMINISTRATION:**  
See enclosed literature.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

**SĐK: VN-**  
Thuốc bán theo đơn  
**SEVORANE** (sevoflurane 100% w/w)  
Dược chất lỏng nguyên chất dùng để hít

Hộp 1 chai 250 ml

Chỉ định, cách dùng, liều dùng, chống chỉ định, thận trọng và các lưu ý khác: xem tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD xem " Lot, Mfg.Date, Exp.Date" in trên bao bì.  
Bảo quản: ở nhiệt độ không quá 30°C

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng để xa tầm tay trẻ em.*

Sản xuất bởi: **ABBVIE S.r.l.**

S.R. 148 Pontina Km 52,  
SNC - Campoverde di Aprilia 04011 Aprilia (LT), Ý

Cho: **AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, DNNK: Công ty cổ phần Dược Liệu TW2, 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, TP Hồ Chí Minh**

**Manufactured by:**

**ABBVIE S.r.l.**  
S.R. 148 Pontina Km 52,  
SNC - Campoverde di Aprilia 04011  
Aprilia (LT), Italy

abbvie

LOT xxxxx  
 Mfg Date mm-yyyy  
 Exp Date mm-yyyy



NAS



**FOR DOSAGE AND ADMINISTRATION:**  
See enclosed literature.

Rx

No 4456

**SEVO**rane.

SEVOFLURANE 100% w/w

250 ml

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

Non Flammable Non Explosive  
Store in temperature not above 30°C

**INHALATION ANAESTHETIC**

Each 250mL contains 100% w/w Sevoflurane.

Manufactured by:  
ABBVIE S.r.l  
S.R.148 Pontina Snc 04011  
Campoverde Di Aprilia (LT), Italy

AbbVie  
Security

LOT xxxxx  
Mfg Date mm-yyy  
Exp. Date mm-yyy



abbvie

Handwritten signature

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ  
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

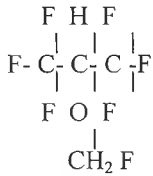
## SEVORANE®

### Sevofluran

Dược chất lỏng nguyên chất dùng để hít

#### MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Sevofluran là chất lỏng bay hơi, không cháy, mùi dễ chịu. Là 1,1,1,3,3,3- hexafluoro-2- fluoromethoxypropane, có cấu trúc cấu tạo như sau:



Một số hằng số vật lý của sevofluran như sau:

Phân tử lượng:	200,05	
Điểm sôi ở 760 mm Hg:	58,6°C	
Chỉ số khúc xạ $n_D^{20}$ :	1,2740 - 1,2760	
Trọng lượng riêng ở 20°C:	1,520 - 1,525	
Áp suất hơi	Nhiệt độ (°C)	mm Hg
	20	157
	25	197
	36	317

Hệ số phân chia ở 37°C

Nước/ khí:	0,36
Máu/ khí:	0,63 - 0,69
Dầu oliu/ khí:	47,2 - 53,9

Hệ số phân chia trung bình ở 25°C: phần hợp thành / khí

Dây dẫn cao su:	14,0
Cao su butyl:	7,7
Polyvinylchloride:	17,4
Polyethylene:	1,3
Độ tinh khiết theo sắc ký khí:	≥ 99,975%
Không cháy	

#### CHỈ ĐỊNH

Sevofluran được chỉ định trong khởi mê và duy trì mê khi phẫu thuật bệnh nhân nội trú và ngoại trú, cả ở người lớn và trẻ em.

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Tiền mê được chọn tùy theo trạng thái của từng người bệnh và theo ý của người gây mê. Thường dùng thuốc kháng cholinergic.

#### Gây mê phẫu thuật

Nên dùng những bình bốc hơi được chuẩn hoá đặc biệt cho sevofluran để nồng độ thuốc cung cấp được kiểm tra chính xác. Giá trị MAC (nồng độ tối thiểu trong phế nang) của sevofluran giảm theo tuổi và giảm nếu thêm N<sub>2</sub>O. Bảng dưới đây chỉ ra giá trị trung bình của MAC cho các nhóm tuổi khác nhau:

Giá trị MAC ở các bệnh nhân người lớn và trẻ em theo nhóm tuổi:

Tuổi bệnh nhân (năm)	Sevofluran trong oxy	Sevofluran trong 65% N <sub>2</sub> O/35% O <sub>2</sub> *
0 - 1 tháng*	3,3%	
1 - < 6 tháng	3,0%	2,0%**
6 tháng - 3 năm	2,8%	
3-12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

\* Trẻ sơ sinh có tuổi thai đủ tháng. Không xác định được MAC ở trẻ sinh non thiếu tháng.

\*\* Ở bệnh nhi 1 - < 3 tuổi, dùng 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub>.

*Handwritten signature*

### **Khởi mê**

Liều lượng phải tùy thuộc từng người bệnh và chuẩn độ để đạt tác dụng mong muốn tùy theo tuổi tác và tình trạng lâm sàng. Tiếp theo hít sevofluran có thể tiêm tĩnh mạch một barbiturat tác dụng ngắn hoặc một thuốc khởi mê tĩnh mạch khác. Khởi mê bằng sevofluran có thể đạt được trong oxy hoặc trong hỗn hợp oxy - N<sub>2</sub>O. Người lớn hít nồng độ sevofluran tới 5% thì thường đạt được độ mê có thể phẫu thuật được trong vòng dưới 2 phút. Ở trẻ em nếu hít nồng độ sevofluran tới 7% thì có thể đạt được độ mê có thể phẫu thuật được trong vòng dưới 2 phút. Nếu để khởi mê ở người bệnh không được tiền mê, có thể hít sevofluran tới nồng độ 8%.

### **Duy trì mê**

Độ mê cho phẫu thuật có thể duy trì với nồng độ sevofluran ở 0,5 - 3% có hoặc không có kèm N<sub>2</sub>O.

### **Hồi tỉnh**

Thời gian tỉnh lại thường ngắn sau khi gây mê bằng Sevofluran. Vì vậy, người bệnh có thể yêu cầu các biện pháp giảm đau sớm sau khi phẫu thuật.

### **Người cao tuổi**

MAC giảm theo sự tăng của độ tuổi. Nồng độ trung bình của sevofluran để đạt được MAC ở bệnh nhân 80 tuổi bằng khoảng 50% nồng độ yêu cầu cho bệnh nhân 20 tuổi.

### **Bệnh nhân nhi**

Xin xem bảng giá trị MAC cho bệnh nhân nhi theo độ tuổi ở trên.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng ở người được biết là mẫn cảm với sevofluran và các thuốc gây mê đường hô hấp khác có chứa halogen (ví dụ: tiền sử rối loạn chức năng gan, sốt hoặc tăng bạch cầu không rõ nguyên nhân sau khi gây mê bằng một trong các thuốc này). Sevofluran cũng chống chỉ định ở người đã biết hoặc nghi ngờ có nhạy cảm do di truyền với chứng sốt cao ác tính. Sevofluran chống chỉ định ở bệnh nhân được chống chỉ định gây mê toàn thân.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

Sevofluran có thể gây suy hô hấp, tình trạng có thể gia tăng do thuốc tiền mê hoặc các tác nhân gây suy hô hấp. Phải kiểm soát hô hấp và hỗ trợ nếu cần thiết.

Chỉ những nhân viên được đào tạo mới được sử dụng sevofluran để gây mê toàn thân. Cần phải có ngay phương tiện để duy trì đường thở, hô hấp nhân tạo, cung cấp oxy, hồi phục tuần hoàn.

Phải biết chính xác nồng độ sevofluran được cung cấp từ bình bốc hơi. Do các thuốc mê đường hô hấp khác nhau về đặc tính vật lý, chỉ các bình bốc hơi chuyên dùng cho sevofluran mới được sử dụng. Phương pháp gây mê phải được cá thể hóa dựa trên đáp ứng của bệnh nhân.

Hạ huyết áp và ức chế hô hấp tăng lên khi gây mê sâu.

### **Sốt cao ác tính**

Ở một số người mẫn cảm, các thuốc gây mê đường hít mạnh, bao gồm sevofluran, có thể gây ra tăng chuyển hóa ở cơ xương, dẫn tới tăng cao nhu cầu oxy và hội chứng lâm sàng được biết là sốt cao ác tính. Hội chứng lâm sàng biểu hiện như tăng cacbon đi-ô-xit máu, và có thể bao gồm cả cơ cứng cơ, nhịp tim nhanh, thờ nhanh, tím tái, loạn nhịp tim, và/hoặc huyết áp không ổn định. Một số biểu hiện không đặc hiệu cũng có thể xuất hiện trong khi gây mê như thiếu o-xy trong mô, tăng cacbon đi-ô-xit máu bất thường và giảm lưu lượng máu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có báo cáo về 1 trường hợp sốt cao ác tính. Theo dõi hậu mãi cũng đã có các báo cáo về sốt cao ác tính, trong đó một số trường hợp tử vong.

Cách điều trị sốt cao ác tính gồm: loại bỏ chất gây phản ứng (ví dụ sevofluran), tiêm tĩnh mạch natri dantrolene (tham khảo thông tin kê toa của thuốc tiêm tĩnh mạch natri dantrolene để có thêm thông tin), điều trị hỗ trợ. Điều trị này bao gồm nỗ lực đưa nhiệt độ cơ thể về bình thường, hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn như được chỉ định, và xử lý các rối loạn thăng bằng kiềm toan bất thường bằng các dung dịch điện giải. Suy thận có thể xuất hiện chậm hơn, và nếu có thể, nên theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu.

### **Tăng Kali máu trong giai đoạn trước và sau phẫu thuật**

Sử dụng thuốc gây mê đường hít có liên quan đến một số hiếm trường hợp tăng kali máu dẫn đến loạn nhịp tim và tử vong ở bệnh nhân trong giai đoạn hậu phẫu. Bệnh nhân tiềm ẩn hay đang mắc bệnh thần kinh cơ, đặc biệt là loạn dưỡng cơ Duchenne dễ có nguy cơ bị tăng kali máu hơn. Sử dụng đồng thời succinylcholin có liên quan đến hầu hết, nhưng không phải tất cả các trường hợp trên. Những bệnh nhân này cũng bị tăng rõ rệt nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh, và ở một số trường hợp, có thay đổi tương ứng trong nước tiểu với chứng myoglobin niệu. Mặc dù có biểu hiện tương tự như chứng sốt cao ác tính, nhưng không bệnh nhân nào có dấu hiệu và triệu chứng cứng cơ hoặc tình trạng tăng chuyển hóa. Khuyến nên điều trị can thiệp sớm và tích cực chứng tăng kali huyết và chống loạn nhịp, cũng như đánh giá sau đó đối với bệnh thần kinh cơ tiềm ẩn.

Đã nhận được các báo cáo đơn lẻ về kéo dài khoảng QT, rất hiếm khi liên quan tới xoắn đỉnh (trong một số trường hợp ngoại lệ, tử vong). Hết sức thận trọng khi sử dụng sevofluran cho bệnh nhân nhạy cảm.

Đã có các báo cáo đơn lẻ về loạn nhịp thất ở bệnh nhân nhi mắc bệnh Pompe.

Cần hết sức thận trọng khi dùng thuốc mê đường toàn thân, bao gồm cả sevofluran cho bệnh nhân có rối loạn ty lạp thể.

### **Bệnh gan**

Rất ít trường hợp rối loạn chức năng gan nhẹ, vừa và nặng hoặc viêm gan sau phẫu thuật có kèm hoặc không có vàng da được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường.

Cần tiến hành đánh giá lâm sàng khi sử dụng sevofluran trên những bệnh nhân có vấn đề về gan hoặc điều trị với các thuốc được biết đến là gây ra rối loạn chức năng gan (xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Đã có báo cáo về sự phơi nhiễm trước đó với các thuốc gây mê hydrocarbon halogen, bao gồm sevofluran với khoảng thời gian ngắn giữa hai lần có thể làm tăng nguy cơ tổn thương gan.

### **Chung**

Trong khi duy trì mê nếu tăng nồng độ sevofluran sẽ làm giảm huyết áp phụ thuộc vào liều dùng. Sự giảm huyết áp quá mức có thể có liên quan tới độ sâu của gây mê, khi đó, có thể nâng huyết áp lên bằng cách làm giảm nồng độ sevofluran hít vào. Phải có biện pháp chăm sóc đặc biệt khi chọn liều cho những bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp, hoặc điều hòa huyết động cho bệnh nhân... dựa trên việc sử dụng cùng các thuốc khác.

Cũng như với tất cả các thuốc gây mê, duy trì huyết động ổn định là quan trọng để tránh nhồi máu cơ tim cho các bệnh nhân bị bệnh mạch vành.

Thận trọng quan sát khi sử dụng sevofluran trong gây mê sản khoa do có tác dụng làm giãn cơ tử cung có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tử cung (xem mục KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Sự hồi phục sau khi gây mê toàn thân nên được đánh giá thận trọng, trước khi chuyển bệnh nhân khỏi phòng hồi sức. Gây mê bằng sevofluran tốc độ hồi tỉnh nhanh vì vậy có thể cần các biện pháp hỗ trợ giảm đau sau phẫu thuật.

Mặc dù bệnh nhân thường tỉnh trở lại sau vài phút khi gây mê bằng Sevofluran, ảnh hưởng của thuốc lên hoạt động trí óc trong 2-3 ngày sau khi gây mê chưa được nghiên cứu. Cũng như với các thuốc gây mê khác, các thay đổi nhỏ về tinh khí có thể tồn tại trong vài ngày sau khi gây mê (xem mục TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC). Sự hồi tỉnh nhanh ở trẻ em có thể liên quan đến việc kích động và không hợp tác (khoảng 25% trường hợp).

### **Thay thế chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô**

Đã có một số trường hợp hiếm gặp về hiện tượng nóng quá mức, khởi và/hoặc tự cháy trong máy gây mê khi dùng sevofluran với chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô, đặc biệt những chất chứa kali hydroxyd. Việc chậm nâng hoặc việc giảm một cách bất thường nồng độ Sevofluran hít vào so với chương trình máy mê đã đặt có thể liên quan tới việc làm nóng quá mức buồng hấp thụ CO<sub>2</sub>.

Phản ứng tỏa nhiệt, sự gia tăng quá trình giáng hóa của Sevofluran và sự tạo thành các sản phẩm giáng hóa xảy ra khi chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô, chẳng hạn như do có dòng khí khô đi qua buồng hấp thụ CO<sub>2</sub> một thời gian dài. Người ta đã thấy các sản phẩm giáng hóa của sevofluran (Methanol, formaldehyd, carbon monoxyd và các hợp chất giáng hóa A, B, C và D) trong vòng kín của máy gây mê thực nghiệm khi sử dụng chất hấp thụ CO<sub>2</sub> khô và nồng độ sevofluran tối đa (8%) trong thời gian dài (≥ 2 giờ). Nồng độ formaldehyd đo được trong gây mê vòng kín (sử dụng chất hấp thụ có chứa natri hydroxyd) tương ứng với nồng độ có thể gây kích ứng hô hấp nhẹ. Chưa biết các chất giáng hóa thấy được trong mô hình thí nghiệm này có liên quan như thế nào trên lâm sàng.

Khi bác sĩ nghi ngờ chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô, phải thay chúng ngay trước khi dùng sevofluran. Chỉ thị màu của hầu hết các chất hấp thụ CO<sub>2</sub> không phản ánh được mức độ khô, do đó không được kết luận là chất hấp thụ CO<sub>2</sub> không bị khô khi không thấy có sự đổi màu. Phải thường xuyên thay thế định kỳ chất hấp thụ CO<sub>2</sub> dù màu của chúng có thay đổi hay không.

### **Suy thận**

Do có ít bệnh nhân suy thận (nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu > 1,5 mg/dL) được nghiên cứu, độ an toàn của sevofluran trên nhóm bệnh nhân này chưa được xác lập. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng sevofluran ở bệnh nhân suy thận.

### **Phẫu thuật thần kinh và suy yếu thần kinh cơ**

Ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng áp lực nội sọ (ICP), cần thận trọng khi sử dụng sevofluran kết hợp với biện pháp cơ học để giảm áp lực nội sọ (như tăng thông khí).

### **Động kinh**

Rất ít trường hợp động kinh có liên quan đến sử dụng sevofluran được báo cáo.

Sử dụng sevofluran có liên quan đến xuất hiện các cơn co giật ở trẻ em, thanh thiếu niên cũng giống như người cao tuổi có và không có yếu tố nguy cơ. Trước khi dùng sevofluran cho các bệnh nhân có nguy cơ co giật thì việc đánh giá lâm sàng là cần thiết. Nên hạn chế gây mê sâu ở trẻ em. EEG có thể cho phép tối ưu hóa liều sevofluran và giúp tránh sự gia tăng cơn co giật ở bệnh nhân có khuynh hướng co giật.

### **Trẻ em**

Việc sử dụng sevofluran có liên quan đến các cơn co giật. Nhiều trường hợp đã xảy ra ở thanh thiếu niên và trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên, hầu hết trong số này không mang yếu tố nguy cơ. Trước khi dùng sevofluran, cần tiến hành đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân có nguy cơ co giật.

Rối loạn trương lực vận động ở trẻ em đã được quan sát thấy (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

### **Những thận trọng đặc biệt khi sử dụng**

Sử dụng các bình bốc hơi đặc biệt có chia độ dành riêng cho sevofluran có thiết kế hệ thống “phễu đổ thuốc” (“key filling”) thiết kế riêng cho bình bốc hơi sevofluran hoặc các hệ thống bốc hơi tương tự dành cho sevofluran.

Chất hấp thụ carbon dioxyd không được để khô khi sử dụng bình bốc hơi. Một vài thuốc gây mê hô hấp nhóm halogen đã được báo cáo có tương tác với chất hấp phụ carbon dioxyd khô tạo thành carbon monoxyd. Tuy nhiên, để giảm thiểu nhất nguy cơ tạo thành carbon monoxyd trong vòng kín của máy thở và khả năng tăng nồng độ carboxyhemoglobin, chất hấp phụ CO<sub>2</sub> phải không được làm khô. Đã có một số trường hợp hiếm gặp về hiện tượng nóng quá mức, khô và tự cháy trong máy gây mê khi dùng sevofluran với chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô. Nếu nghi ngờ chất hấp thụ CO<sub>2</sub> bị khô, nên thay chúng ngay.

Bất kỳ thành phần nào của thuốc chưa được sử dụng hoặc chất thải nên được xử lý đúng theo quy định.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Cần trọng khi sử dụng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm beta như isoprenalin và các thuốc kích thích giao cảm cả alpha lẫn beta như adrenalin và noradrenalin trong khi sử dụng thuốc gây mê isofluran, do nguy cơ nhịp nhanh thất.

Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc: nguy cơ cơn cấp trong khi phẫu thuật. Nói chung, khuyến cáo ngừng điều trị các thuốc này trước khi phẫu thuật 2 tuần.

Sevofluran có thể làm giảm huyết áp đáng kể ở bệnh nhân đang điều trị với các thuốc chẹn calci, đặc biệt là các dẫn xuất dihydropyridin.

Cần trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc chẹn calci với các thuốc gây mê hô hấp do các thuốc này cùng có tác dụng không tốt đến cơ thất cơ tim.

Sử dụng đồng thời succinylcholin với các thuốc gây mê hô hấp có liên quan tới sự tăng hiếm có nồng độ kali huyết thanh, dẫn tới loạn nhịp tim và tử vong cho bệnh nhi trong thời gian hậu phẫu.

Sevofluran được chứng minh là an toàn và hiệu quả khi sử dụng đồng thời với nhiều loại thuốc thường dùng trong các cuộc phẫu thuật như các thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, thuốc tác dụng trên hệ thần kinh tự chủ, thuốc giãn cơ xương, kháng sinh bao gồm nhóm aminoglycosid, hormon và các chất thay thế tổng hợp, các chế phẩm từ máu và các thuốc tim mạch, bao gồm epinephrin.

### **Epinephrin/Adrenalin**

Sevofluran tương tự isofluran cũng làm cho cơ tim nhạy cảm với tác dụng gây loạn nhịp của adrenalin ngoại sinh.

### **Thuốc kích thích thần kinh giao cảm gián tiếp**

Sử dụng đồng thời sevofluran và các chất kích thích thần kinh giao cảm gián tiếp (amphetamin, ephedrin) có nguy cơ gây tăng huyết áp cấp tính.

### **Thuốc ức chế beta giao cảm**

Sevofluran có thể làm tăng tác dụng tính co bóp, tính tự động, tính dẫn truyền âm tính của thuốc chẹn beta (bằng việc ức chế cơ chế bù trừ cơ tim).

### **Verapamil**

Khi sử dụng đồng thời verapamil và sevofluran đã quan sát thấy sự giảm tính dẫn truyền nhĩ thất.

### **Barbiturat**

Sevofluran tương thích với barbiturat nên được sử dụng phổ biến trong phẫu thuật.

### **Benzodiazepin và opioid**

Các thuốc nhóm benzodiazepin và opioid được cho là có thể làm giảm nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) của sevofluran theo cơ chế tương tự như với các thuốc gây mê đường hô hấp khác. Sevofluran tương thích với benzodiazepin và nhóm opioid nên được sử dụng phổ biến trong phẫu thuật.

Các opioid như alfetaniol và sufetail khi kết hợp với sevofluran có thể làm giảm cả nhịp tim, huyết áp và nhịp thở.

### **Các chất gây cảm ứng enzyme CYP2E1**

Các chế phẩm thuốc và các chất làm tăng hoạt tính của isoenzym CYP2E1 cytochrom P450, như isoniazid và rượu, có thể làm tăng chuyển hóa sevofluran dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ florid trong huyết tương. Sử dụng kết hợp sevofluran và isoniazid có khả năng làm tăng độc tính trên gan của isoniazid.

### **St John's Wort**

Ở các bệnh nhân điều trị dài ngày với St John's Wort đã có trường hợp được báo cáo hạ huyết áp nặng và kéo dài thời gian tỉnh mê sau khi gây mê bằng thuốc mê dẫn chất halogen đường hít.

### **Nitơ oxyd**

Như các thuốc mê khác là dẫn xuất halogen dễ bay hơi, MAC của sevofluran giảm khi dùng kết hợp với nitơ oxyd. Giá trị MAC giảm xấp xỉ 50% ở người lớn và xấp xỉ 25% ở bệnh nhi.

### **Các thuốc phong bế thần kinh - cơ**

NTAS

Giống như các thuốc gây mê đường hô hấp khác, sevofluran ảnh hưởng đến cường độ và thời gian phong bế thần kinh - cơ của các thuốc làm mềm cơ không khử cực. Khi dùng bổ sung thuốc gây mê alfentanil-N<sub>2</sub>O, sevofluran làm tăng khả năng phong bế thần kinh - cơ của các thuốc như vecuronium, pancuronium hoặc atracurium. Việc điều chỉnh liều lượng các thuốc giãn cơ khi dùng với sevofluran tương tự như với isofluran. Hiệu quả của sevofluran trên succinylcholin và thời gian khử cực phong bế thần kinh - cơ chưa được nghiên cứu.

Việc giảm liều dùng của các thuốc phong bế thần kinh - cơ trong quá trình gây mê có thể làm chậm quá trình đạt đến điều kiện thích hợp để đặt nội khí quản hoặc không đủ giãn cơ bởi tác dụng quan sát được của các thuốc giãn cơ là một vài phút sau khi bắt đầu dùng sevofluran.

Trong số những thuốc khử cực, tương tác của các thuốc vecuronium, pancuronium và atracurium đã được nghiên cứu. Khi không có hướng dẫn cụ thể: (1) để đặt nội khí quản, không giảm liều các thuốc giãn cơ không khử cực; (2) trong quá trình duy trì gây mê, liều thuốc giãn cơ không khử cực có thể được giảm so với khi gây mê bằng N<sub>2</sub>O/opioid. Việc tăng thêm liều thuốc giãn cơ nên được dựa trên các đáp ứng khi kích thích thần kinh.

Cũng như các thuốc khác, có thể dùng những nồng độ sevofluran thấp hơn sau khi dùng một thuốc mê đường tĩnh mạch (như propofol).

Nồng độ florid trong huyết tương gia tăng đáng kể khi tăng hoạt tính của CYP2E1.

## **KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### ***Phân loại nguy cơ trên thai thuộc nhóm B***

#### ***Thời kỳ mang thai***

Sevofluran có tác dụng làm giãn cơ tử cung, có thể làm tăng xuất huyết tử cung đã được báo cáo trong một nghiên cứu sử dụng sevofluran trong thời điểm kết thúc của thai kỳ. Sử dụng gây mê trong giai đoạn chuyển dạ và sinh đã được giới hạn tại một nghiên cứu nhỏ trong mổ lấy thai.

Nghiên cứu sinh sản trên chuột và thỏ ở mức liều lên đến 1 MAC cho thấy không có bằng chứng về sevofluran gây suy giảm khả năng sinh sản hoặc tổn hại cho thai nhi. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng tốt trên phụ nữ mang thai. Do đó, sevofluran chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ khi thật sự cần thiết.

#### ***Giai đoạn chuyển dạ và sinh***

Trong một thử nghiệm lâm sàng, độ an toàn của sevofluran đã được chứng minh cho các bà mẹ và trẻ sơ sinh khi dùng gây mê để mổ lấy thai. Độ an toàn của sevofluran trong sinh tự nhiên chưa được xác minh.

#### ***Thời kỳ cho con bú***

Chưa rõ sevofluran hoặc chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do không có thông tin nào được ghi chép, cần khuyên các bà mẹ tránh cho con bú trong vòng 48 giờ sau khi dùng sevofluran và loại bỏ lượng sữa tiết ra trong thời gian này.

#### ***Khả năng sinh sản***

Nghiên cứu sinh sản trên chuột và thỏ ở mức liều lên đến 1 MAC cho thấy không có bằng chứng về sevofluran gây suy giảm khả năng sinh sản.

## **TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Cũng như với các thuốc mê khác, cần thông báo cho người bệnh rõ sau khi gây mê toàn thân cần tránh làm trong một thời gian những công việc đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần, ví dụ như vận hành các máy móc. Người bệnh không được phép lái xe trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi gây mê bằng sevofluran.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### ***Tóm tắt về tính an toàn***

Giống như tất cả các thuốc gây mê mạnh đường hô hấp, sevofluran có thể gây ức chế tim - hô hấp phụ thuộc liều dùng. Hầu hết các tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và diễn ra trong thời gian ngắn. Trường hợp buồn nôn, nôn và mê sảng trong thời kỳ hậu phẫu, di chứng chung của phẫu thuật và gây mê toàn thân, có thể xảy ra do gây mê đường hô hấp, do các thuốc khác dùng trong và sau phẫu thuật, và do đáp ứng của bệnh nhân trong quá trình phẫu thuật.

Các phản ứng có hại được báo cáo nhiều nhất là:

Ở người lớn: hạ huyết áp, buồn nôn và nôn;

Ở người cao tuổi: chậm nhịp tim, hạ huyết áp và buồn nôn;

Ở trẻ em: kích động, ho, buồn nôn và nôn.

### ***Tóm tắt bằng bảng biểu các tác dụng không mong muốn***

Tất cả các phản ứng bất lợi ít nhất có thể liên quan đến sevofluran từ thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc, được trình bày trong bảng dưới đây theo phân loại hệ cơ quan MedDRA, thuật ngữ và tần suất xảy ra biến cố. Các nhóm tần suất được sử dụng là: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  và  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  và  $< 1/10000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ), bao gồm những báo cáo riêng lẻ. Các phản ứng bất lợi trong quá trình lưu hành

10742

được báo cáo tình nguyện từ một nhóm người không rõ tỷ lệ phơi nhiễm. Do đó, không thể ước lượng được tỷ lệ thực tế của phản ứng bất lợi và tần suất là “chưa biết”. Loại, mức độ nghiêm trọng và tần suất các biến cố bất lợi xuất hiện ở những bệnh nhân sử dụng sevofluran được so sánh với các biến cố bất lợi ở các bệnh nhân dùng thuốc tương tự.

<b>Tổng hợp những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của sevofluran trong các thử nghiệm lâm sàng và quá trình lưu hành thuốc</b>		
Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng có hại
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa biết	Phản ứng phản vệ Phản ứng dạng phản vệ Quá mẫn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Giảm bạch cầu Tăng bạch cầu
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp Ít gặp	Kích thích Trạng thái mơ hồ, rối loạn
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp  Ít gặp	Lơ mơ Chóng mặt Đau đầu Co giật Rối loạn trương lực
Rối loạn tim mạch	Rất thường gặp Thường gặp Ít gặp  Không rõ	Nhịp tim chậm Nhịp tim nhanh Block nhĩ thất hoàn toàn Rung nhĩ Rối loạn nhịp tim Ngoại tâm thu thất Ngoại tâm thu trên thất Ngoại tâm thu Ngừng tim <sup>4</sup> Kéo dài khoảng QT với nhịp xoắn đỉnh
Rối loạn hệ mạch	Rất thường gặp Thường gặp	Hạ huyết áp Tăng huyết áp
Rối loạn hệ hô hấp, vùng ngực và vùng trung thất	Rất thường gặp Thường gặp  Ít gặp  Chưa biết	Ho Rối loạn hô hấp Co thắt thanh quản Ngừng thở Thiếu oxy Hen suyễn Co thắt phế quản Khó thở <sup>1</sup> Thở khô khè <sup>1</sup> Phù nề phổi
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp  Thường gặp	Buồn nôn Nôn Tăng tiết nước bọt
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp  Chưa biết	Bí tiểu Glucose niệu Suy thận cấp
Rối loạn hệ gan - mật	Chưa biết	Viêm gan <sup>1,2</sup> Suy gan <sup>1,2</sup> Hoại tử gan <sup>1,2</sup>
Rối loạn hệ da và mô dưới da	Chưa biết	Viêm da tiếp xúc <sup>1</sup> Ngứa Phát ban <sup>1</sup> Phù mắt <sup>1</sup> Nổi mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Chưa biết	Co cứng cơ
Tình trạng rối loạn toàn thân hoặc tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Rét run Sốt

*NAS*



	Chưa biết	Hạ thân nhiệt Tức ngực <sup>1</sup> Tăng thân nhiệt ác tính <sup>1,2</sup>
Các xét nghiệm	Thường gặp      Ít gặp	Nồng độ đường huyết bất thường Xét nghiệm chức năng gan bất thường <sup>5</sup> Men gan AST (SGOT) tăng Số lượng bạch cầu bất thường Nồng độ florid tăng <sup>6</sup> Men gan ALT (SGPT) tăng Creatinin máu tăng Enzym LDH trong máu tăng
Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng	Thường gặp	Thân nhiệt giảm

<sup>1</sup>Xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN - Mô tả các tác dụng không mong muốn đặc trưng.

<sup>2</sup>Xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG.

<sup>3</sup>Xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN – Đối tượng trẻ em.

<sup>4</sup>Hiếm các trường hợp ngừng tim khi sử dụng sevofluran được báo cáo sau khi lưu hành.

<sup>5</sup>Một vài trường hợp thay đổi trong thời gian ngắn các xét nghiệm chức năng gan đã được báo cáo với sevofluran và các thuốc tương tự.

<sup>6</sup>Nồng độ florid vô cơ trong máu tăng trong một thời gian ngắn có thể xảy ra trong và sau khi gây mê bằng sevofluran. Xem mục Mô tả các tác dụng không mong muốn đặc trưng.

#### **Mô tả các tác dụng không mong muốn đặc trưng**

Việc nồng độ florid vô cơ trong máu tăng trong một thời gian ngắn có thể xảy ra trong và sau khi gây mê bằng sevofluran. Nồng độ florid vô cơ nhìn chung đạt đỉnh trong 2 giờ khi kết thúc dùng sevofluran và quay trở lại ở mức trước khi phẫu thuật trong vòng 48 giờ. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ florid tăng lên không có liên quan đến sự suy giảm chức năng ở thận.

Hiếm các báo cáo về tình trạng viêm gan sau phẫu thuật. Thêm vào đó, cũng hiếm các báo cáo sau khi lưu hành thuốc về tình trạng suy gan và hoại tử tế bào gan liên quan đến việc sử dụng thuốc gây mê đường hít mạnh, bao gồm sevofluran. Tuy nhiên, sự ảnh hưởng và mối liên quan thực sự của sevofluran tới các trường hợp trên chưa được thiết lập một cách chắc chắn (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Hiếm các báo cáo về phản ứng mẫn cảm (bao gồm viêm da tiếp xúc, phát ban, khó thở, thờ khò khè, tức ngực, phù mắt, hoặc phản ứng quá mẫn), đặc biệt liên quan đến sự phơi nhiễm nghề nghiệp kéo dài khi sử dụng tác nhân gây mê đường hít, bao gồm sevofluran.

Ở một số trường hợp mẫn cảm, các thuốc gây mê đường hít mạnh, có thể gây ra tăng chuyển hóa ở cơ xương, dẫn tới tăng cao nhu cầu oxy và hội chứng lâm sàng được biết là sốt cao ác tính (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

#### **Trẻ em**

Việc sử dụng sevofluran có liên quan đến các cơn co giật. Nhiều trường hợp đã xảy ra ở thanh thiếu niên và trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên, hầu hết trong số này không mang yếu tố nguy cơ. Trước khi dùng sevofluran, cần tiến hành đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân có nguy cơ co giật (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

#### **Báo cáo tác dụng không mong muốn:**

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục kiểm soát sự cân bằng lợi ích/nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo của quốc gia.

#### **QUÁ LIỀU**

Nếu quá liều, cần ngừng thuốc ngay, đảm bảo thông đường thở, bắt đầu thông khí hỗ trợ hoặc thông khí có kiểm soát với oxy tinh khiết và duy trì chức năng tim mạch thích hợp.

#### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

##### **Dược lực học**

Tác dụng lâm sàng của sevofluran thay đổi nhanh theo nồng độ hít vào.

##### **Tác dụng trên hệ tim mạch**

Cũng như các thuốc gây mê đường hít khác, sevofluran ức chế chức năng tim mạch tương ứng với liều lượng. Trong một công trình nghiên cứu trên người tình nguyện, nếu tăng nồng độ sevofluran, thì sẽ giảm huyết áp trung bình, nhưng không có thay đổi về nhịp tim. Trong nghiên cứu này sevofluran không có ảnh hưởng tới nồng độ noradrenalin trong huyết tương.

*Handwritten signature/initials*

## Tác dụng trên hệ thần kinh

Không quan sát thấy các cơn động kinh trong chương trình nghiên cứu lâm sàng.

Ở người bệnh có áp lực nội sọ (ICP) bình thường, sevofluran rất ít có tác dụng trên ICP và trên sự đáp ứng với CO<sub>2</sub>. Độ an toàn của sevofluran chưa được nghiên cứu trên người bệnh có tăng ICP. Với người bệnh có nguy cơ tăng ICP, cần sử dụng sevofluran thận trọng, phối hợp với các phương pháp giảm ICP, ví dụ tăng thông khí.

## Dược động học

Độ tan kém của sevofluran trong máu dẫn đến nồng độ thuốc trong phế nang tăng nhanh vào lúc khởi mê và giảm nhanh sau khi ngừng hít thuốc mê.

Ở người, < 5% lượng sevofluran bị chuyển hóa. Sự thải trừ nhanh của sevofluran qua phổi làm hạn chế lượng thuốc tham gia chuyển hóa. Sevofluran bị khử fluor nhờ cytochrom P<sub>450</sub> (CYP) 2E1, tạo ra chất chuyển hoá hexafluoroisopropanol (HFIP) và giải phóng fluorid vô cơ và CO<sub>2</sub> (hoặc một đoạn có một carbon). HFIP sau đó sẽ liên hợp nhanh với acid glucuronic và thải trừ qua nước tiểu.

Chuyển hóa của sevofluran có thể tăng lên khi phối hợp với các chất gây cảm ứng CYP 2E1 (như isoniazid và ethanol) nhưng sevofluran không bị cảm ứng bởi barbiturat.

Có thể xảy ra tăng nhất thời fluorid vô cơ trong huyết thanh trong khi và sau khi gây mê bằng sevofluran. Thông thường, nồng độ đỉnh của fluorid vô cơ đạt được trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê và trong vòng 48 giờ sẽ trở về mức trước khi phẫu thuật.

## Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Nghiên cứu trên động vật cho thấy chu trình gan, thận vẫn được duy trì tốt khi sử dụng sevofluran.

Sevofluran làm giảm tốc độ tiêu thụ oxy của não (CMRO<sub>2</sub>) tương tự như isofluran. Ở nồng độ 2,0 MAC, làm giảm khoảng 50% CMRO<sub>2</sub>. Nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng, sevofluran không ảnh hưởng đáng kể lên sự tưới máu não.

Ở động vật, sevofluran cản trở đáng kể việc chụp điện não đồ (EEG) so với cùng liều isofluran. Không có bằng chứng cho thấy sevofluran liên quan đến cơn động kinh khi nồng độ CO<sub>2</sub> bình thường hoặc giảm. Ngược với enfluran, phép thử để tạo ra hoạt động EEG dạng động kinh trong quá trình thiếu CO<sub>2</sub> máu khi dùng kích thích ốc tai theo nhịp thì cho kết quả âm tính.

Nghiên cứu trên chuột cho thấy, hợp chất A gây độc với thận ở nồng độ 50-114 ppm trong khoảng 3 giờ. Biểu hiện của nhiễm độc đặc trưng là hoại tử các tế bào đơn lẻ của ống lượn gần. Cơ chế gây độc tính còn chưa được biết rõ và sự liên quan đến độc tính trên người chưa được thiết lập. So sánh ngưỡng độc với thận trên người của chất liên quan hợp chất A, dự đoán ngưỡng độc là 150-200 ppm. Nồng độ hợp chất A tìm thấy trong thực hành lâm sàng thường quy trung bình là 19 ppm ở người lớn (lớn nhất là 32 ppm) khi sử dụng với sô-đa như chất hấp thụ CO<sub>2</sub>.

## TÍNH TƯƠNG KÝ

Sevofluran ổn định khi bảo quản dưới những điều kiện ánh sáng phòng bình thường. Sevofluran không bị giáng hóa đáng kể khi có mặt của acid mạnh hoặc nhiệt độ cao. Sevofluran không ăn mòn thép không rỉ, đồng thau, nhôm, đồng thau mạ nicken, đồng thau mạ chrom, hoặc hợp kim đồng -berili.

Sự giáng hóa hóa học có thể xảy ra trong lúc chất gây mê tiếp xúc với chất hấp phụ CO<sub>2</sub> trong máy gây mê. Khi được sử dụng như được hướng dẫn với chất hấp phụ mới, sự giáng hóa của sevofluran là tối thiểu, và những chất giáng hóa không phát hiện được hoặc không có độc tính. Sự giáng hóa của sevofluran và sự tạo nên những chất giáng hóa sau đó bị tăng cường bởi sự tăng nhiệt độ các chất hấp phụ hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô (đặc biệt chất chứa kali hydroxyd như Bralyme<sup>®</sup>), sự tăng hàm lượng sevofluran và giảm dòng khí mới.

Sevofluran có thể bị giáng hóa bởi chất kiềm theo 2 con đường. Ban đầu nó bị mất hydrofluorid và tạo thành pentafluoroisopropanyl fluoromethyl ether (PIFE hoặc thường gọi là hợp chất A). Sự giáng hóa bằng con đường thứ 2 của sevofluran chỉ xuất hiện khi chất hấp phụ CO<sub>2</sub> bị khô dẫn đến sự phân tách của sevofluran thành hexafluoroisopropanol (HFIP) và formaldehyd. HFIP là một chất không có hoạt tính, không có độc tính với gen, bị glucuronid nhanh, đào thải được và có độc tính tương tự sevofluran. Formaldehyd có mặt trong suốt các quá trình chuyển hóa bình thường. Khi tiếp xúc với chất hấp phụ bị quá khô, formaldehyd có thể bị giáng hóa thành methanol và formate. Formate có thể tham gia sự tạo thành carbon monoxyd khi ở nhiệt độ cao. Methanol có thể phản ứng với hợp chất A để tạo nên sản phẩm phụ chứa methoxy là hợp chất B. Hợp chất B có thể loại tiếp HF để tạo thành hợp chất C, D và E. Với những chất hấp phụ bị quá khô, đặc biệt những chất chứa kali hydroxyd (như Bralyme<sup>®</sup>), có thể xảy ra sự tạo thành của formaldehyd, methanol, carbon monoxyd, hợp chất A và có lẽ cả một số chất giáng hóa của nó, hợp chất B, C, và D.

## Sự giáng hóa của acid Lewis

Ít nhất 300 ppm nước được thêm vào như một chất ức chế acid Lewis. Sevofluran không có thêm bất kỳ thành phần hoặc chất ổn định hóa học khác.

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Một số thuốc gây mê chứa halogen đã được báo cáo là tương tác với chất hấp phụ CO<sub>2</sub> khô tạo ra CO. Đến nay chưa có chứng cứ là phản ứng này xảy ra với sevofluran. Tuy vậy, để làm giảm nguy cơ tạo thành CO trong hệ thống thở kín và khả năng có thể tăng hàm lượng Carboxy-hemoglobin, không được để khô các chất hấp phụ CO<sub>2</sub>.

*Handwritten signature*

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp một chai 250 ml.

*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong khi sử dụng thuốc.  
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.*

**Bảo quản:** Nhiệt độ phòng không quá 30°C

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất.

Sản xuất bởi: **ABBVIE S.r.l.**,

S.R. 148 Pontina Km 52,

SNC - Campoverde di Aprilia 04011 Aprilia (LT), Italy (Ý).

Cho: **AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland (Thụy Sĩ).**

SEV-12-17

CCDS02190214 & SMPC-0101 6.0



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*

