

RxSEVOFLURANE

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

100% Sevoflurane

DẠNG BẢO CHẾ

Sevoflurane là chất lỏng dễ bay hơi, không cháy. Sevoflurane được sử dụng bằng cách hít chất lỏng đã bốc hơi.

CHỈ ĐỊNH

Sevoflurane được chỉ định trong khởi mê và duy trì mê trong gây mê ở người lớn và trẻ em trong phẫu thuật.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

- Sevoflurane chỉ được sử dụng bởi kỹ thuật viên gây mê đã được đào tạo. Căn chuẩn bị sẵn các phương tiện dùng để duy trì thông khí, thông khí nhân tạo, làm giàu oxy, phục hồi tuần hoàn. Do mức độ mê có thể thay đổi nhanh chóng, khi sử dụng các bình bốc hơi sevoflurane chuyên biệt để cho được mức nồng độ liều ổn định.
- Sevoflurane được dùng qua đường hô hấp. Sevoflurane cần được phân phối qua bình bốc hơi chuyên biệt được thiết kế đặc thù cho sevoflurane.
- Liều dẫn mê và duy trì mê phải dựa theo từng bệnh nhân và mức độ tăng liều phụ thuộc và độ tuổi và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Nồng độ phế nang tối thiểu (MAC) của sevoflurane giảm khi tăng độ tuổi của bệnh nhân. Giá trị MAC của sevoflurane theo tuổi được thể hiện bên dưới:

Giá trị MAC cho người lớn và trẻ em theo độ tuổi

Tuổi bệnh nhân (năm)	Sevoflurane trong oxy	Sevoflurane trong 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 tháng*	3.3%	
1 - <6 tháng	3.0%	
6 tháng - <3 tuổi	2.8%	2.0%®
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 đủ tuổi thai. Chưa xác định được MAC ở trẻ sinh non.

® Ở trẻ 1 - <3 tuổi, sử dụng 60% N₂O/40% O₂.

- Chất hấp thụ CO₂ không được để bị khô khi sử dụng thuốc gây mê đường hô hấp.

Người cao tuổi

MAC giảm khi độ tuổi tăng. Nồng độ trung bình của sevoflurane để đạt được MAC ở tuổi 80 là khoảng 50% so với ở tuổi 20.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Sevoflurane chống chỉ định trên các bệnh nhân

- Mẫn cảm với sevoflurane hay với các thuốc mê đường hô hấp dẫn xuất halogen khác
- Đã từng hoặc có nghi ngờ nhạy cảm với sốt cao ác tính
- Có tiền sử viêm gan do thuốc gây mê halogen đường hô hấp hoặc có tiền sử rối loạn chức năng gan trung bình đến nặng không giải thích được (ví dụ vàng da kết hợp với sốt và/hoặc tăng bạch cầu ưa eosin) sau khi gây mê với sevoflurane hoặc các thuốc gây mê đường hô hấp dẫn xuất halogen
- Bệnh nhân chống chỉ định với gây mê toàn thân.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sevoflurane có thể gây suy hô hấp, tình trạng có thể gia tăng do thuốc tiến mê hoặc các tác nhân gây suy hô hấp. Phải kiểm soát hô hấp và hỗ trợ nếu cần thiết. Sevoflurane chỉ nên được sử dụng bởi những người đã được đào tạo về cách gây mê toàn thân. Căn chuẩn bị sẵn các phương tiện dùng để duy trì thông khí, thông khí nhân tạo, làm giàu oxy và phục hồi tuần hoàn. Tất cả các bệnh nhân gây mê với sevoflurane nên được theo dõi liên tục, bao gồm điện tâm đồ (ECG), huyết áp (BP), độ bão hòa oxy và nồng độ khí CO₂ vào cuối kỳ thở ra.

Phải biết được chính xác nồng độ sevoflurane được giải phóng từ bình bốc hơi. Do thuốc mê bay hơi khác nhau về tính chất vật lý, chỉ sử dụng các bình bốc hơi đã được hiệu chuẩn riêng cho sevoflurane. Phương pháp gây mê phải được cân nhắc hóa dựa trên đáp ứng của bệnh nhân. Hạ huyết áp và suy hô hấp tăng khi gây mê sâu.

Trong quá trình duy trì mê, tăng nồng độ sevoflurane gây giảm huyết áp phụ thuộc liều. Giảm huyết áp quá mức có thể liên quan đến độ sâu của gây mê và trong những trường hợp như vậy có thể điều chỉnh bằng cách giảm nồng độ sevoflurane được hít vào. Phải có biện pháp chăm sóc đặc biệt khi chọn liều cho những bệnh nhân bị bệnh thể tích tuần hoàn, hạ huyết áp, hoặc điều hòa huyết động cho bệnh nhân. Dựa trên việc sử dụng cùng các thuốc khác. Do sevoflurane không tan trong máu, các thay đổi huyết động có thể xảy ra nhanh hơn so với một số thuốc mê bay hơi khác. Sự phục hồi từ gây mê toàn thân nên được đánh giá cẩn thận trước khi chuyển bệnh nhân khỏi phòng hồi tỉnh.

Thường tỉnh nhanh sau khi gây mê bằng sevoflurane, do đó, bệnh nhân có thể cần sớm được giảm đau sau phẫu thuật.

Mức độ sự phục hồi về thể lực khi dùng sevoflurane thường xảy ra trong vài phút, nhưng sự hướng dẫn đến chức năng trí tuệ trong 2 hoặc 3 ngày sau khi gây mê chưa được nghiên cứu. Công nghệ các thuốc gây mê khác, những thay đổi nhỏ về tâm trạng có thể kéo dài vài ngày sau khi dùng thuốc.

Bệnh nhân bị bệnh mạch vành

Công nghệ tất cả các thuốc gây mê, duy trì ổn định của huyết động là rất quan trọng để ngăn ngừa nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành.

Bệnh nhân phẫu thuật sản khoa

Cần thận trọng khi tiến hành gây mê sản khoa do tác dụng làm giãn tử cung và tăng chảy máu tử cung của sevoflurane.

Bệnh nhân phẫu thuật thần kinh

Trên những bệnh nhân có nguy cơ tăng ICP, nên sử dụng thận trọng sevoflurane kết hợp các tác tác làm giảm ICP như tăng thông khí.

Có giải

Trong trường hợp có giật hoặc co giật đã được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng

sevoflurane. Việc dùng sevoflurane có liên quan đến co giật xảy ra ở trẻ em và thanh niên cũng như người cao tuổi có và không có các yếu tố nguy cơ trước đó. Đánh giá lâm sàng là cần thiết trước khi sử dụng sevoflurane trên những bệnh nhân có nguy cơ bị co giật. Ở trẻ em, độ sâu của gây mê nên được hạn chế. EEG có thể cho phép tối ưu hóa liều sevoflurane và giúp ngăn chặn sự tiến triển của hành động co giật ở những bệnh nhân có khuynh hướng co giật.

Bệnh nhân bị tổn thương thận

Mặc dù đủ liều từ các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở lưu lượng thấp còn giới hạn, kết quả nghiên cứu được lấy từ bệnh nhân và động vật cho thấy có nguy cơ tổn thương thận, được cho là do hợp chất A. Các nghiên cứu trên người và động vật đã chứng minh rằng sử dụng sevoflurane lớn hơn 2 MAC-giờ và lưu lượng khí hít vào < 2 L/phút có thể liên quan đến protein niệu và đường niệu.

Chưa thiết lập được nồng độ phơi nhiễm hợp chất A dự kiến có thể gây độc tính ở thận trên lâm sàng. Cần xem xét tất cả các yếu tố liên quan đến việc phơi nhiễm hợp chất A ở người, đặc biệt thời gian phơi nhiễm, lưu lượng khí mới và nồng độ sevoflurane. Nồng độ sevoflurane hít vào và lưu lượng khí mới nên được điều chỉnh để giảm thiểu sự phơi nhiễm với hợp chất A. Phơi nhiễm sevoflurane không quá 2 MAC-giờ với lưu lượng khí từ 1 đến <2 L/phút. Không khuyến cáo sử dụng lưu lượng khí mới <1 L/phút.

Bệnh nhân bị 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 sevoflurane trên nhóm bệnh nhân này chưa được xác lập.

Bệnh nhân bị bệnh gan

Các trường hợp rất hiếm gặp của rối loạn chức năng gan sau phẫu thuật nhẹ, trung bình hoặc nghiêm trọng hoặc viêm gan (có hoặc không kèm vàng da) đã được báo cáo từ kinh nghiệm lưu hành trên thị trường. Nên thực hiện đánh giá lâm sàng khi sử dụng sevoflurane trên những bệnh nhân vừa trải qua các vấn đề về gan hoặc đang điều trị với các thuốc đã được biết là gây rối loạn chức năng gan. Ở những bệnh nhân đã bị tổn thương gan, vàng da, sốt không rõ nguyên nhân hoặc tăng bạch cầu ưa eosin sau khi dùng các thuốc gây mê đường hô hấp khác, khuyến cáo nên tránh sử dụng sevoflurane nếu có thể gây mê bằng thuốc tiêm tĩnh mạch hoặc gây tê tại chỗ.

Bệnh nhân bị rối loạn ty thể

Nền tảng trong khi gây mê toàn thân, bao gồm cả sevoflurane, trên những bệnh nhân bị rối loạn ty thể.

Những trường hợp bệnh nhân cần có sự can thiệp

Sevoflurane có tác dụng ức chế tim liên quan đến liều và gây suy giảm sức cản mạch máu toàn thân liên quan liều.

Cần phải đặc biệt chú ý khi lựa chọn liều cho những bệnh nhân bị giảm dung lượng máu, hạ huyết áp, suy yếu hoặc huyết động máu bị tổn thương khác, ví dụ do các thuốc dùng đồng thời.

Những bệnh nhân phơi nhiễm trở lại với các hydrocarbon bị halogen hóa, gồm cả sevoflurane, trong một khoảng thời gian tương đối ngắn có thể tăng nguy cơ bị các tổn thương gan.

Đã có một số báo cáo đơn lẻ về tình trạng kéo dài khoảng QT, có rất ít mối liên hệ với tình trạng xoắn đỉnh (trong các trường hợp ngoại lệ, tử vong). Cần thận trọng khi sử dụng sevoflurane cho những bệnh nhân nghi cảm (ví dụ như bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc bệnh nhân dùng các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT).

Sốt cao ác tính

Trên những người nhạy cảm, các thuốc mê đường hô hấp mạnh có thể kích hoạt tình trạng tăng chuyển hóa cơ xương dẫn đến nhu cầu oxy cao và hội chứng làm sáng được biết đến là sốt cao ác tính. Các trường hợp hiếm gặp của sốt cao ác tính đã được báo cáo khi dùng sevoflurane. Hội chứng làm sáng được báo hiệu bởi tăng CO₂ máu, và có thể bao gồm cũng có, nhịp tim nhanh, thở nhanh, tím tái, loạn nhịp tim, và/hoặc huyết áp không ổn định. Một vài dấu hiệu không đặc trưng cũng có thể xuất hiện khi gây mê nhẹ, thiếu oxy cấp tính, tăng CO₂ máu và giảm thể tích máu. Tử vong do sốt cao ác tính đã được báo cáo với sevoflurane. Điều trị bao gồm ngừng các thuốc gây kích hoạt (ví dụ sevoflurane), tiêm tĩnh mạch natri dantrolene, và áp dụng liệu pháp hỗ trợ. Điều trị này bao gồm nỗ lực duy trì 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 kiểm toán bất thường bằng các dung dịch điện giải. Suy thận có thể xảy ra sau đó, và cần phải theo dõi lưu lượng nước tiểu và duy trì lưu lượng nước tiểu nhỏ có thể. Việc sử dụng các thuốc gây mê đến mức độ báo hiệu khi liên quan đến sự gia tăng nồng độ kali trong huyết thanh dẫn đến rối loạn nhịp tim và tử vong ở bệnh nhân nhi trong giai đoạn hậu phẫu.

Không được sử dụng sevoflurane ở những bệnh nhân được biết hoặc bị nghi ngờ nhạy cảm với sốt cao ác tính.

Tăng kali máu trong giai đoạn trước và sau phẫu thuật

Những bệnh nhân bị bệnh thần kinh tiềm ẩn cũng như rõ ràng, đặc biệt là bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, có vẻ dễ bị tổn thương nhất. Sử dụng đồng thời succinylcholine có liên quan đến hậu hết, nhưng không phải là tất cả, các trường hợp này. Những bệnh nhân này cũng bị tăng đáng kể nồng độ creatine kinase trong huyết thanh, và trong một số trường hợp, những thay đổi trong nước tiểu phù hợp với myoglobin niệu. Mặc dù biểu hiện tương tự với sốt cao ác tính, nhưng không có bệnh nhân nào có dấu hiệu hoặc triệu chứng của cũng có hoặc tăng chuyển hóa.

Khuyến cáo can thiệp sớm và tích cực để điều trị tăng kali máu và rối loạn nhịp tim do đối kháng, như là đánh giá bệnh thần kinh cơ tiềm ẩn tiếp theo.

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 sevoflurane cho bệnh nhân nhạy cảm.

Sử dụng các thuốc gây mê đường hô hấp hiếm khi liên quan tới tăng nồng độ kali huyết thanh dẫn đến rối loạn nhịp tim và tử vong ở bệnh nhân nhi trong giai đoạn hậu phẫu.

Sự thay thế của chất hấp thụ CO₂ khô

Phần lớn của thời gian sevoflurane với chất hấp thụ CO₂ tăng lên khi chất hấp thụ CO₂ khô, như sau giai đoạn kéo dài hơn của dòng khí khô đi qua bình chứa chất hấp thụ CO₂. Rất hiếm gặp các trường hợp nhiệt độ tăng lên cao, khô và/hoặc bốc cháy trong máy gây mê được báo cáo trong quá trình sử dụng sevoflurane cùng với chất hấp thụ khô, đặc biệt là những chất có chứa kali hydroxide. Sự chậm trễ bất thường trong việc sơ vùi mức cần đặt của bình bốc hoặc giảm độ ngọt nồng độ sevoflurane hít vào có thể là dấu hiệu của bình bốc hơi có thể là một dấu hiệu của quá nhiệt bình chứa chất hấp thụ CO₂.

Một phần lớn của nhiệt, sự giải phóng hóa sevoflurane tăng, và sự hình thành các sản phẩm giải phóng có thể xảy ra khi sử dụng hấp thụ CO₂ từ nền khô, như sau một phần giai đoạn khô đi qua các hợp chất hấp thụ CO₂. Các chất phản ứng với sevoflurane (methanol, formaldehyde, carbon monoxide, và hợp chất A, B, C và D) được quan sát thấy trong mạch hô hấp của một máy gây mê được nghiên cứu được các chất hấp thụ CO₂ bị khô và nồng độ sevoflurane tới da (8%) trong thời

gian dài (≥2 giờ). Nồng độ formaldehyde trong sản phẩm cho hấp gây mê (sử dụng natri hydroxide chất đặc chất hấp thụ) phù hợp với nồng độ đã được thiết kế gây kích ứng hô hấp nhẹ. Sự liên quan về mặt lâm sàng của các chất phân hủy quan trọng được mô hình thí nghiệm của mẫu này là không xác định. Nếu bác sĩ điều trị nghi ngờ chất hấp thụ CO₂ bị khô, phải thay thế trước khi sử dụng sevoflurane. Chỉ thị màu trên hầu hết các chất hấp thụ CO₂ không cần thiết phải thay khi bị khô.

Do đó không có dấu hiệu thay đổi màu sắc không được coi là một tín hiệu an toàn của việc sử dụng nước. Chất hấp thụ CO₂ phải được thay thường xuyên bất kể khi thí màu.

Bệnh nhân nhi

Sử dụng sevoflurane có liên quan tới cơ dị tật. Nhiều trường hợp xảy ra ở thanh niên và trẻ em từ 2 tháng tuổi, mà hầu hết không có yếu tố nguy cơ trước đó. Nền tiền bệnh đánh giá lâm sàng khi sử dụng sevoflurane trên những bệnh nhân có nguy cơ bị co giật.

Hội chứng Down ở trẻ em có thể dẫn đến trạng thái kích động và gây cản trở hơn đến sự hợp tác của trẻ em (trong khoảng 25% trẻ em gây mê).

Loạn nhịp thất được ghi nhận ở vài trường hợp riêng lẻ bệnh nhi bị bệnh Pompe. Những vấn đề đồng bộ rối loạn tương tự cơ, sẽ mất đi mà không cần điều trị, đã được ghi nhận ở những trẻ sử dụng sevoflurane để khởi mê. Một quan hệ với sevoflurane còn chưa chắc chắn.

Không mê và duy trì mê toàn thân với sevoflurane đã được thiết lập trên các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhi từ 1 đến 18 tuổi. Sevoflurane không có mùi hăng và thích hợp cho việc kích mê bằng mặt nạ ở bệnh nhi. Nồng độ sevoflurane cần thiết để duy trì mê phụ thuộc theo tuổi. Khi sử dụng kết hợp với N₂O, nên giảm liều tương đương với MAC của sevoflurane ở bệnh nhi. Liều MAC của sevoflurane ở trẻ sinh non chưa được xác định.

Hội chứng Down

Mức độ và tỷ lệ cao hơn đáng kể của nhịp tim bất thường đã được báo cáo ở những trẻ bị hội chứng Down trong và sau khi khởi mê bằng sevoflurane

DÙNG THUỐC TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phân loại nguy cơ trên thai thuộc nhóm B

Những nghiên cứu về sự sinh sản đã được tiến hành trên chuột và cho thấy liều lên đến 1 MAC không có chất hấp thụ CO₂ và đã ghi nhận không có bằng chứng của tình trạng tổn thương sự sinh sản hay gây hại cho bào thai do sevoflurane ở mức 0,3 MAC, mức cao nhất không gây độc. Những nghiên cứu về khả năng sinh sản tiến hành trên chuột cho thấy giảm tỷ lệ làm tổ và mang thai sau khi tiếp xúc lặp đi lặp lại với các liều thuốc gây mê. Ở những nồng độ chưa gây mê trong giai đoạn chu sinh, chuột có biểu hiện mang thai kéo dài.

Những nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển và sinh sản của sevoflurane ở động vật khi có hiện diện những chất có tính kiểm soát (như thoái giáng sevoflurane và sản xuất ra hợp chất A) chưa được tiến hành. Không có đủ các nghiên cứu và nghiên cứu được kiểm soát tốt tiến hành trên phụ nữ có thai. Do những nghiên cứu về sự sinh sản trên động vật không phải luôn luôn dự đoán được đáp ứng ở người, chỉ nên sử dụng sevoflurane trong thai kỳ khi thật cần thiết.

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có hạn chế dữ liệu về sử dụng sevoflurane cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản; do đó, chỉ nên sử dụng sevoflurane trong thời gian mang thai và phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai khi thật cần thiết.

Sinh đẻ và chuyển dạ

Trong một thí nghiệm lâm sàng, độ an toàn của sevoflurane đã được chứng minh trên các bà mẹ và trẻ sơ sinh khi sử dụng cho gây mê trong thời gian mổ đẻ. Sự an toàn của sevoflurane trong quá trình sinh đẻ và chuyển dạ quan sát được chứng minh.

Cần thận trọng khi tiến hành gây mê sản khoa do tác dụng làm giãn của sevoflurane trên tử cung và tăng chảy máu tử cung.

Phụ nữ cho con bú

Không biết liệu sevoflurane có được tiết vào sữa mẹ không. Cần thận trọng khi dùng sevoflurane cho phụ nữ đang cho con bú. Do không có thông tin nào được ghi chép, cần khuyến cáo bà mẹ tránh cho con bú trong vòng 48 giờ sau khi dùng sevoflurane và loại bỏ lượng sữa tiết ra trong thời gian này.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy các tác dụng bất lợi lên khả năng sinh sản. Không có dữ liệu về tác động của thuốc lên khả năng sinh sản của người.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thông báo cho bệnh nhân biết: hiệu suất của các hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần như lái xe hay vận hành máy móc có thể bị suy giảm một thời gian sau khi gây mê toàn thân. Người bệnh không được phép lái xe trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi gây mê bằng sevoflurane.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Cần trọng khi sử dụng các thuốc kích thích thần kinh giao cảm beta như isoprenalin và các thuốc kích thích giao cảm có alpha lẫn beta như adrenalin và noradrenalin trong khi sử dụng thuốc gây mê Isoflurane 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. Sevoflurane 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 cũng có tác dụng không tốt đến co thắt 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. Sevoflurane được chứng minh là an toàn và hiệu quả khi dùng đồng thời với một lượng lớn các thuốc khác nhau thường gặp trong các ca phẫu thuật như thuốc hệ thần kinh trung ương, thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật, thuốc giãn cơ xương, thuốc chống nhiễm khuẩn gồm cả aminoglycoside, các hormone và các chất thay thế tổng hợp, các dẫn xuất máu và thuốc tim mạch, gồm cả epinephrine.

Nitro oxide:

Như với thuốc gây mê đã bay hơi dẫn xuất halogen khác, MAC của sevoflurane giảm khi dùng kết hợp với nitro oxide. MAC tương ứng giảm đi khoảng 50% ở những bệnh nhân người lớn và giảm đi khoảng 25% ở những bệnh nhi.

Các thuốc chẹn thần kinh-cơ:

Cùng như các thuốc gây mê đường hô hấp khác, sevoflurane làm tăng cường độ và thời gian tác động chẹn thần kinh-cơ bởi các thuốc giãn cơ không gây khử cực. Khi dùng để hỗ trợ cho gây mê bằng alfentanil N₂O, sevoflurane tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ của pancuronium, vecuronium hoặc atracurium. Các sự điều chỉnh liều các thuốc giãn cơ này khi sử dụng cùng với sevoflurane là tương tự như với isoflurane. Tác động của sevoflurane lên succinylcholine và thời gian khử cực chẹn thần kinh cơ chưa được nghiên cứu.

Giảm liều của các tác nhân chẹn thần kinh cơ trong quá trình khởi mê bằng sevoflurane có thể làm khởi phát chậm quá trình tương thích cho đặt nội khí quản hoặc giãn cơ không đầy đủ do việc tăng tác dụng của các tác nhân chẹn thần kinh-cơ đã quan sát được trong 1 vài phút sau khi bắt đầu sử dụng sevoflurane. Trong các tác nhân không gây khử cực, đã nghiên cứu tương tác giữa sevoflurane với vecuronium, pancuronium và atracurium. Trong trường hợp không có hướng dẫn cụ thể

1. Khi đặt nội khí quản, không giảm liều thuốc giãn cơ không gây khử cực.
2. Trong quá trình duy trì mê, liều thuốc giãn cơ không khử cực có thể giảm

so với khi dùng hỗn hợp gây mê với N₂O/opioid. Sử dụng liều bổ sung của thuốc giãn cơ nên dựa vào đáp ứng với kích thích thần kinh.

Khi đặt nội khí quản, không được giảm liều thuốc giãn cơ không gây khử cực. Cũng như các thuốc khác, có thể dùng những nồng độ sevoflurane 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.

Benzodiazepine và các opioid:

Benzodiazepine và opioid được dự kiến sẽ làm giảm MAC của sevoflurane giống như với các thuốc gây mê đường hô hấp khác. Dùng sevoflurane là tương thích với các benzodiazepine và opioid thường được sử dụng khi tiến hành phẫu thuật. Các opioid như fentanyl, alfentanil và sufentanil, khi kết hợp với sevoflurane có thể gây giảm hiệp đồng nhịp tim, áp suất máu và tốc độ thở.

Thuốc chẹn beta

Sevoflurane có thể làm tăng các tác dụng âm tính lên sức co bóp, nhịp đập và dẫn truyền cơ tim của các thuốc chẹn beta thông qua việc phong tỏa cơ chế bù trừ của tim mạch.

Epinephrine/adrenaline

Sevoflurane có mức nhạy cảm trên cơ tim tương tự isoflurane về các ảnh hưởng rối loạn nhịp khi sử dụng với adrenaline ngoại sinh, ngưỡng liều gây loạn nhịp thất dạng phối hợp đã được xác nhận là 5 mcg/kg.

Chất gây cảm ứng CYP2E1

Các thuốc và hợp chất làm tăng hoạt động của cytochrome P450 isoenzyme CYP2E1, như rượu và isoniazid, có thể làm tăng chuyển hóa sevoflurane và dẫn đến làm tăng đáng kể nồng độ florua trong huyết tương. Sử dụng đồng thời sevoflurane và isoniazid có thể làm tăng các tác dụng gây độc gan của isoniazid.

Kích thích thần kinh giao cảm không trực tiếp

Khi sử dụng sevoflurane cùng với các thuốc kích thích thần kinh giao cảm gián tiếp (amphetamines, ephedrine), có nguy cơ bị tăng cấp tình huyết áp đột ngột.

Verapamil

Suy giảm dẫn truyền nhĩ thất đã được quan sát thấy khi verapamil và sevoflurane được sử dụng cùng một lúc.

St John's Wort

Ở các bệnh nhân sử dụng 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.

Barbiturate

Dùng sevoflurane là tương thích với các barbiturate, propofol và các thuốc gây mê đường tĩnh mạch thường được sử dụng khác. Nồng độ thấp của sevoflurane có thể được yêu cầu sau khi sử dụng một thuốc gây mê đường tĩnh mạch.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Cũng như tất cả các thuốc gây mê đường hô hấp mạnh khác, sevoflurane có thể gây suy hô hấp, tim phụ thuộc liều.

Hầu hết các phản ứng bất lợi là từ nhẹ đến trung bình, nghiêm trọng và thoáng qua trong thời gian điều trị. Buồn nôn và nôn đã được báo cáo trong giai đoạn hậu phẫu- các triệu chứng thường gặp sau phẫu thuật và gây mê toàn thân- mà có thể do thuốc gây mê đường hô hấp, các thuốc khác được dùng trong phẫu thuật hoặc hậu phẫu, hoặc phản ứng của bệnh nhân với phương pháp phẫu thuật.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất như sau:

- Trên bệnh nhân người lớn: hạ huyết áp, buồn nôn và nôn
- Trên bệnh nhân cao tuổi: nhịp tim chậm, hạ huyết áp và nôn; và
- Trên bệnh nhân nhi: kích động, ho, nôn và buồn nôn.

Tóm tắt các phản ứng bất lợi

Tất cả các phản ứng, ít nhất có thể liên quan đến sevoflurane từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành, được thể hiện trong bảng dưới đây theo Phân loại hệ thống cơ quan MedDRA, khoảng ưu tiên và tần suất. Các nhóm tần suất sau được sử dụng: Rất phổ biến (≥1/10); Phổ biến (≥1/100 và <1/10); Không phổ biến (≥1/1000 và <1/100); Hiếm (≥1/10000 và <1/1000); Rất hiếm (<1/10000), gồm cả các báo cáo nặng nề. Các phản ứng bất lợi sau khi lưu hành được báo cáo từ nguyên từ một quần thể với tỷ lệ phơi nhiễm chưa rõ. Do đó, không thể ước tính tỷ lệ thật của các tác dụng bất lợi và tần suất là "Chưa rõ". Loại, mức độ và tần suất của các phản ứng bất lợi trên các bệnh nhân dùng sevoflurane trong các thử nghiệm lâm sàng được so sánh với các phản ứng bất lợi trên các bệnh nhân dùng thuốc tham chiếu.

Dữ liệu phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành

Tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc hay gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành của sevoflurane		
Phân loại hệ thống cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ miễn dịch	Chưa rõ	Phản ứng phản vệ ¹
		Phản ứng dị ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	Rất phổ biến	Quá mẫn ²
	Không phổ biến	Kích động
Rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Ngủ gà ngủ gật
		Chóng mặt
		Đau đầu
	Chưa rõ	Co giật ³
Rối loạn tim		Loạn trương lực cơ
		Tăng áp lực nội sọ
	Rất phổ biến	Nhịp tim chậm
	Phổ biến	Nhịp tim nhanh
	Không phổ biến	Block nhĩ thất hoàn toàn,
		Loạn nhịp tim (gồm cả loạn nhịp thất), rung nhĩ,
		ngoại tâm thu (tâm thất, trên thất, liên kết- mạch nhĩ dái)
	Chưa rõ	Cơn ngưng tim ⁴
		Rung thất
		Xoắn đỉnh
		Nhịp thất nhanh, Kéo dài QT điện tim đồ
Rối loạn mạch	Rất phổ biến	Hạ huyết áp
	Phổ biến	Tăng huyết áp
Hô hấp, ngực và trung thất	Rất phổ biến	Ho
	Phổ biến	Rối loạn hô hấp
		Suy hô hấp
		Có thể thất thanh quản
		Tắc nghẽn đường thở
	Không phổ biến	Ngưng thở
		Hen
		Thiếu Oxy
	Chưa rõ	Có thể phế quản
		Khó thở ⁵
		Thở khó khăn ⁶
		Nin thở
		Phù nề phổi

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Giảm bạch cầu Tăng bạch cầu
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Bì tiểu
	Chưa rõ	Glucose niệu
		Suy thận cấp
Rối loạn tiêu hóa	Rất phổ biến	Viêm thân kẻ - ống thận
		Buồn nôn
	Phổ biến	Tăng tiết nước bọt
	Chưa rõ	Viêm tụy
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chưa rõ	Tăng kali máu
Rối loạn mô liên kết xương và xương	Chưa rõ	Cứng cơ
Rối loạn gan- mật	Chưa rõ	Viêm gan ^{1, 2}
		Suy gan ^{1, 2}
		Hoại tử gan ^{1, 2}
		Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da	Chưa rõ	Viêm da do tiếp xúc ¹
		Ngứa
		Phát ban ¹
		Sưng mắt ¹
		Mề đay
Rối loạn chung và tại vị trí tiêm	Phổ biến	Ốn lạnh
		Sốt
	Chưa rõ	Khó chịu ở ngực ¹
		Sốt cao ác tính ^{1, 2}
		Phù
Xét nghiệm	Phổ biến	Glucose máu bất thường
		Xét nghiệm chức năng gan bất thường ³
		Men gan AST (SGOT) tăng
		Men gan ALT (SGPT) tăng
		Số lượng bạch cầu bất thường
		Tăng lượng máu ¹
	Không phổ biến	Tăng creatinine huyết thanh
		Enzym LDH trong máu tăng
		Hạ thân nhiệt
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng sử dụng	Phổ biến	Hạ thân nhiệt

- Xem mục Tác dụng không mong muốn- Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc
- Xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc
- Xem mục Tác dụng không mong muốn- Bệnh nhân nhi
- Có rất hiếm báo cáo sau khi lưu hành về ngừng tim khi sử dụng sevoflurane
- Các trường hợp tình trạng co thắt đối tượng qua trong các xét nghiệm chức năng gan đã được báo cáo với sevoflurane và các thuốc tham chiếu.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Sử tăng thoáng qua nồng độ fluoride vô cơ trong huyết thanh có thể xảy ra trong và sau khi gây mê bằng sevoflurane.

Nồng độ fluoride vô cơ thường đạt đỉnh trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê bằng sevoflurane và trở lại trong vòng 48 giờ trước tiên phẫu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ fluoride tăng cao không liên quan đến sự giảm chức năng thận.

Đã có các báo cáo hiếm gặp về viêm gan hậu phẫu. Ngoài ra, hiếm gặp các báo cáo sau khi lưu hành về suy gan và hoại tử gan liên quan đến việc sử dụng các thuốc gây mê đường hô hấp mạnh, bao gồm cả sevoflurane. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp phải thực tế và mối quan hệ của sevoflurane với các tác dụng này không thể xác nhận được một cách chắc chắn (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Các báo cáo hiếm gặp về quá mẫn (bao gồm viêm da do tiếp xúc, phát ban, khó thở, thở khó khê, khó chịu ở ngực, sưng mắt, phù mí mắt, ban đỏ, mề đay, hen phế quản co thắt, phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ, và các enzyme gan tăng cao đã được báo cáo đặc biệt liên quan đến nghề nghiệp phải phơi nhiễm thời gian dài với các thuốc gây mê đường hô hấp, bao gồm cả sevoflurane.

Trên những đối tượng nhạy cảm, các thuốc gây mê đường hô hấp mạnh có thể kích hoạt tình trạng tăng chuyển hóa cơ xương dẫn đến nhu cầu oxy cao và hội chứng lam tăng được biết là sốt cao ác tính (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân nhi

Việc sử dụng sevoflurane có liên quan đến co giật. Điều này đã xảy ra trên nhiều trẻ em và thanh niên từ 2 tháng tuổi, hầu hết trong số họ không có các yếu tố nguy cơ trước đó. Một số trường hợp được báo

cáo không có các thuốc dùng cùng, và ít nhất một trường hợp đã được xác nhận bằng điện não đồ (EEG). Mặc dù nhiều trường hợp có cơn co giật duy nhất sẽ tự mất đi hoặc sau khi điều trị, các trường hợp có nhiều cơn co giật cũng đã được báo cáo. Co giật xảy ra trong, hoặc ngay sau khi khởi mê, trong thời gian mê, và trong gian đoạn phục hồi sau phẫu thuật lên đến 1 ngày sau khi gây mê. Nền tiền hành đánh giá lâm sàng sau khi sử dụng sevoflurane ở những bệnh nhân có nguy cơ bị co giật (xem mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là việc quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Các nhân viên y tế phải báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào về Trung tâm DI và ADR Quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng quá liều bao gồm suy hô hấp và suy tuần hoàn. Trong trường hợp quá liều, cần thực hiện các biện pháp sau: ngừng sử dụng sevoflurane duy trì thông khí, thông khí hỗ trợ hoặc kiểm soát với oxy 100% và duy trì chức năng tim mạch.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Tác động của sevoflurane lên chức năng thận ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường trước phẫu thuật, so sánh sevoflurane (N=98) với chất chứng hoạt tính (N=90) khi sử dụng trên 2 giờ với lưu lượng khí mới s 1 L/phút, theo tiêu chuẩn xác định của nghiên cứu, 1 bệnh nhân trong nhóm dùng sevoflurane có tăng creatinine kèm theo tiểu glucose và tiểu đạm. Bệnh nhân này được sử dụng sevoflurane với lưu lượng khí mới s800ml/phút. Áp dụng tiêu chuẩn tương tự, không có bệnh nhân nào trong nhóm chứng có tình trạng tăng creatinine trong huyết tương cần điều trị cấp cứu

Trong một nghiên cứu lượng giá tính an toàn của sevoflurane lên chức năng thận ở những bệnh nhân bị suy thận dạng ổn định, so sánh sevoflurane (N=59) với chất chứng hoạt tính (N=57) khi sử dụng trên 2 giờ với lưu lượng khí mới s 1 L/phút, có 7 bệnh nhân trong nhóm sevoflurane và 8 bệnh nhân trong nhóm chứng bị tăng creatinine trong máu theo tiêu chuẩn xác định của nghiên cứu.

Xem thêm mục Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc.

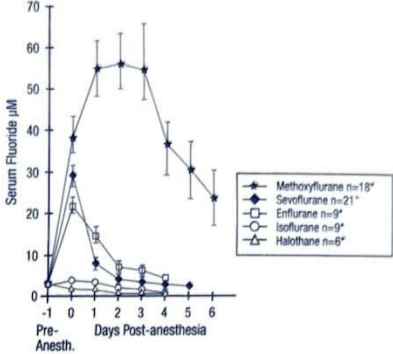
ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Chuyển hóa

Cytochrome P450 2E1 chuyển hóa sevoflurane thành hexafluoroisopropanol (HFIP) phản thích ra fluoride vô cơ và CO₂. Khi được hình thành, HFIP nhanh chóng gắn kết với glucuronic acid và được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Không có con đường nào khác chuyển hóa sevoflurane được xác định. Trong những nghiên cứu về chuyển hóa tiến hành trên cơ thể sống cho thấy khoảng 5% liều sevoflurane có thể được chuyển hóa

Cytochrome P450 2E1 là isoform chính được xác định để chuyển hóa sevoflurane, và chất này có thể giảm đi khi tiếp xúc lâu ngày với isoniazid và ethanol. Điều này tương tự với chuyển hóa isoflurane và enflurane, khác với methoxyflurane – chất này được chuyển hóa thông qua nhiều isoform khác nhau của cytochrome P450. Barbiturate không thúc đẩy được quá trình chuyển hóa của sevoflurane. Như hình minh họa thể hiện bên dưới, các nồng độ của fluoride vô cơ, có đỉnh trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê bằng sevoflurane sẽ quay trở lại nồng độ nền ban đầu trong vòng 2 giờ sau gây mê ở phần lớn các trường hợp (67%). Việc thải trừ qua phổi nhanh chóng và nhiều của sevoflurane hạn chế tối đa lượng thuốc gây mê còn để chuyển hóa.

Nồng độ fluoride trong huyết thanh khi dùng sevoflurane và các thuốc mê bay hơi khác



Cousins M.J., Greenstein L.R., Hitt B.A., et al: *Metabolism and renal effects of enflurane in man. Anesthesiology* 44:44; 1976* and Sevo-93-044+

Đào thải

Khoảng 3.5% liều sevoflurane sử dụng xuất hiện trong nước tiểu ở dạng fluoride vô cơ. Các nghiên cứu về fluoride cho thấy khoảng 50% fluoride được thanh thải không qua thận (được hấp thu vào xương).

Được động học của ion fluoride

Nồng độ của ion fluoride bị ảnh hưởng bởi thời gian gây mê, nồng độ của sevoflurane sử dụng và thành phần của hỗn hợp khí gây mê. Trong những nghiên cứu trong đó quá trình mê được duy trì hoàn toàn bằng sevoflurane trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 giờ thì nồng độ đỉnh của fluoride dao động từ 12 micromoles tới 90 micromoles. Nồng độ đỉnh xảy ra trong khoảng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê và thấp hơn 25 micromoles (475 ng/mL) ở phần lớn dân số bệnh nhân sau 10 giờ. Thời gian bán hủy dao động từ 15 đến 23 giờ.

Đã có báo cáo rằng sau khi sử dụng methoxyflurane, nồng độ fluoride vô cơ trong huyết tương trên 50 micromoles có liên quan đến sự phát triển tình trạng dễ kháng với vasopressin, suy thận có tiêu nhiều. Trong những thử nghiệm lâm sàng với sevoflurane, không có báo cáo về độc tính liên quan đến nồng lượng ion fluoride tăng.

Nồng độ của fluoride sau khi tiếp xúc lặp đi lặp lại và trong những dân số đặc biệt

So sánh với những người khỏe mạnh, thời gian bán hủy của ion fluoride kéo dài ở những bệnh nhân bị suy thận, không xảy ra ở người cao tuổi. Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân bị tổn thương gan cho thấy có thời gian bán hủy kéo dài ít. Thời gian bán hủy trung bình ở những bệnh nhân bị suy thận trung bình khoảng 33 giờ (dao động 21-61 giờ), so sánh với trung bình khoảng 21 giờ (dao động từ 10-48 giờ) ở những người bình thường. Thời gian bán hủy trung bình ở những người cao tuổi (>65 tuổi) là khoảng 24 giờ (dao động từ 18-72 giờ). Thời gian bán hủy trung bình ở những người bị tổn thương gan là 23 giờ (dao động từ 16-47giờ). Dưới đây là giá trị trung bình thời của của fluoride (C_{max}) được xác định trong từng nghiên cứu trên những dân số đặc biệt.

Bảng 1: Nồng độ ion Fluoride ở nhóm đối tượng được đặc biệt sau khi sử dụng Sevoflurane

n	Tuổi (năm)	Thời gian (giờ)	Liều (MAC-giờ)	C _{max} (µM)
BỆNH NHÂN				
Thuốc mê				
SEVOFLURANE-O ₂	76	0 - 11	0.8	1.1
SEVOFLURANE-O ₂	40	1 - 11	2.2	3.0
SEVOFLURANE/N ₂ O	25	5 - 13	1.9	2.4
SEVOFLURANE/N ₂ O	42	0 - 18	2.4	2.2
SEVOFLURANE/N ₂ O	40	1 - 11	2.0	2.6
CAO TUỔI				
THẬN	33	65 - 93	2.6	1.4
THẬN	21	29 - 83	2.5	1.0
GAN	8	42 - 79	3.6	2.2
BEO PHÌ	35	24 - 73	3.0	1.7

n = số lượng bệnh nhân nghiên cứu

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Nguy cơ gây ung thư, đột biến gen và suy giảm chức năng sinh sản

Các nghiên cứu về tính gây ung thư chưa được tiến hành trên sevoflurane hoặc hợp chất A. Sevoflurane không thể hiện tác dụng gây đột biến trên thử nghiệm Ames, thử nghiệm vi nhân, thử nghiệm trên dòng tế bào lympho chuột, dòng lympho người, định lượng về chuyển dạng tế bào, định lượng ³²P DNA, và không gây vỡ nhiễm sắc thể trên tế bào nuôi cấy.

Tương tự, hợp chất A không gây đột biến gen trên thử nghiệm Ames, thử nghiệm nhiễm sắc thể và thử nghiệm vi nhân. Tuy nhiên trên dòng tế bào lympho người, hợp chất A có phản ứng gây vỡ nhiễm sắc thể. Tác động này chỉ xảy ra ở nồng độ cao và không có sự hoạt hóa chuyển hóa.

Độc tính của hợp chất A

Hợp chất A được ghi nhận gây độc cho thận trên chuột sau khi tiếp xúc trong khoảng thời gian từ 1 đến 12 giờ. Không có thay đổi trên mô học ở nồng độ lên đến 270 ppm trong 1 giờ. Hợp chất A ít độc cho thận nhất khi ở nồng độ 50-114 ppm trong 3 giờ. Bằng chứng về tính độc thận có thể ghi nhận ở nồng độ 25-50 ppm sau 6 và 12 giờ tiếp xúc. Độc tính gây hoại tử từng tế bào rải ra ở những tế bào ống gần. LC₅₀ của hợp chất A được báo cáo ở 1 giờ là 1050ppm ở nam giới và 1090 ppm ở nữ giới, ở 3 giờ là 350ppm ở nam giới và 490ppm ở nữ giới.

Xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác.

Một thử nghiệm được tiến hành so sánh sevoflurane cộng 75 hay 100ppm. Hợp chất A với chất chứng có hoạt tính độc lượng giá nhất bằng độc thể nhân của hợp chất A ở những loài linh trưởng không gây quái. Tiếp xúc với sevoflurane trong 8 giờ khi có sự hiện diện của hợp chất A gây ra thoái giáng từng tế bào ống thận

và hoạt từ từng tế bào ở giống khỉ cynomolgus. Những thay đổi này là hằng định với lượng protein và glucose trong nước tiểu tăng, và hoạt tính enzym được ghi nhận vào ngày 1 và 3 khi đánh giá trên mô học lâm sàng. Độc tính trên thận của Hợp chất A phụ thuộc vào liều lượng và thời gian tiếp xúc.

Các nồng độ của hợp chất A ở lưu lượng khí mới là 1L/phút ở người: ở lưu lượng khí mới là 1L/phút

- Nồng độ tối đa trung bình của hợp chất A trong vòng tuần hoàn thuốc gây mê trên lâm sàng là khoảng 20ppm (0.002%) với soda lime và 30ppm (0.003%) với Baralyme ở người lớn.
- Nồng độ tối đa trung bình ở bệnh nhân với soda lime là khoảng phân nửa của người lớn.
- Nồng độ cao nhất được ghi nhận ở 1 bệnh nhân với Baralyme là 61ppm (0.0061%) và 32 ppm (0.0032%) với soda lime

Sevoflurane giảm tốc độ chuyển hóa oxy trong não (CMRO₂) theo cách tương tự như isoflurane. Ghi nhận giảm khoảng 50% CMRO₂ ở nồng độ gần mức 2.0 MAC. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy sevoflurane không có tác động đáng kể lên dòng máu lưu thông ở não bộ.

Trong những nghiên cứu được công bố, tiến hành trên bào thai của giống khỉ rhesus macaque, bào thai tiếp xúc với isoflurane trong 5 giờ hay propofol tiêm tĩnh mạch trong 5 giờ, dẫn đến tăng quá trình tự chết của tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm ít gai trong quá trình phát triển não bộ của bào thai. Một nghiên cứu được công bố tiến hành trên những động vật linh trưởng cho thấy ketamine truyền tĩnh mạch trong 24 giờ sẽ làm tăng quá trình tự chết của tế bào thần kinh. Liên quan đến sự phát triển của não bộ so sánh với các chủng loài khác nhau, khoảng thời gian này tương ứng với tam cá nguyệt thứ ba ở người cho đến vài tháng đầu đời, nhưng có thể kéo dài đến khoảng 3 năm đầu tiên ở người. Ý nghĩa lâm sàng của những ghi nhận này không rõ ràng; tuy nhiên những nghiên cứu ở các động vật còn nhỏ cho thấy quá trình tự chết của những tế bào thần kinh liên quan đến những khiếm khuyết về nhận thức lâu dài. (xem phần Mang thai và cho con bú)

TƯƠNG KÝ

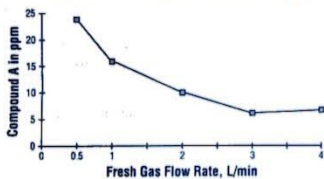
- Khí tiếp xúc với những chất hấp thụ CO₂, đặc biệt là những chất hấp thụ có tính kiềm (như Baralyme) trong các máy gây mê, sevoflurane có thể bị giáng hóa
- Giáng hóa sevoflurane là tối thiểu và những chất giáng hóa không được phát hiện hay hiện diện với 1 lượng chất không gây độc khi sử dụng trực tiếp với những chất hấp thụ mới. Sự giáng hóa của sevoflurane và hình thành những chất giáng hóa sau đó tăng lên khi có tăng nhiệt độ hấp thụ, tăng nồng độ sevoflurane và làm khô chấp hấp thụ CO₂ (đặc biệt với những chất hấp thụ có tính kiềm như Baralyme).

Có 2 con đường giáng hóa:

- Con đường giáng hóa đầu tiên, con đường khử fluoride, xuất phát từ việc mất hydrogen fluoride kèm theo hình thành pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE, C₄H₂F₆O) được biết đến với tên gọi Hợp chất A, và một lượng nhỏ pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether (PMFE, C₅H₂F₆O) được biết đến với tên gọi Hợp chất B.

Trong con đường đầu tiên này, sự sản xuất các chất giáng hóa trong vòng tuần hoàn thuốc gây mê xuất phát từ việc tách proton acid khi có sự hiện diện của chất kiềm mạnh (KOH và/hoặc NaOH) hình thành nên alkene (hợp chất A) từ sevoflurane, tương tự hình thành 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroethylene (BCDFE) từ halothane. Những mô phỏng trong phòng thí nghiệm cho thấy nồng độ của những chất giáng hóa có liên quan nghịch với lưu lượng khí mới (xem hình minh họa bên dưới).

Lưu lượng khí mới nghịch đảo với nồng độ hợp chất A trong chu trình hấp thụ



Do phản ứng của carbon dioxide với chất hấp thụ là tỏa nhiệt nên tăng nhiệt độ sẽ được xác định bằng lượng CO₂ được hấp thụ - chất này sẽ phụ thuộc vào lưu lượng khí mới trong hệ thống tuần hoàn của chất gây mê, tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân và thông khí.

Nồng độ Hợp chất A trong hệ thống chất hấp thụ vòng tăng lên khi tăng nhiệt độ và thành phần chất hấp thụ CO₂ (Baralyme tạo ra lượng chất cao hơn so với soda lime), tăng thân nhiệt, tăng thông khí phút và giảm lưu lượng khí mới. Có báo cáo về nồng độ của Hợp chất A tăng lên đáng kể kèm theo quá trình khử nước của Baralyme kéo dài. Tiếp xúc với Hợp chất A ở các bệnh nhân cho thấy tăng nồng độ sevoflurane và khoảng thời gian gây mê. Trong một nghiên cứu lâm sàng trong đó sevoflurane được sử dụng ở những bệnh nhân có dòng khí lưu thông chậm trong 2 giờ và nhanh hơn ở mức 1L/phút, lượng hợp chất A được đo lường để xác định mối liên hệ giữa các giờ MAC và lượng Hợp chất A được sản xuất.

Ở mức lưu lượng khí mới là 1L/phút, nồng độ tối đa trung bình của Hợp chất A trong vòng tuần hoàn thuốc gây mê trên lâm sàng vào khoảng 20 ppm (0.002%) với soda lime và 30 ppm (0.003%) với Baralyme ở người lớn; nồng độ tối đa trung bình ở các bệnh nhân với soda lime chỉ bằng khoảng phân nửa của người lớn. Nồng độ cao nhất được ghi nhận ở một bệnh nhân với Baralyme là 61 ppm (0.0061%) và 32 ppm (0.0032%) với soda lime. Liều lượng Hợp chất A gây độc tính ở người còn chưa được biết đến.

- Con đường thứ hai giáng hóa sevoflurane xảy ra chủ yếu khi có sự hiện diện của chất hấp thụ CO₂ sấy khô và dẫn đến phân tách sevoflurane thành hexafluoroisopropanol (HFIP) và formaldehyde. HFIP không có hoạt tính, không gây độc cho gen, được glucuronate nhanh và loại bỏ qua gan. Formaldehyde hiện diện trong suốt những quá trình chuyển hóa bình thường. Khi có tiếp xúc với những chất hấp thụ được sấy khô nhiều thì formaldehyde có thể giáng hóa thêm thành methanol và formate. Formate có thể góp phần vào sự hình thành carbon monoxide khi có nhiệt độ cao – điều này có thể liên quan đến Baralyme sấy khô. Methanol có thể phản ứng với Hợp chất A để hình thành sản phẩm kèm theo methoxy là Hợp chất B. Hợp chất B có thể trả qua sự loại bỏ HF để hình thành nên những hợp chất C, D, E.

Những chất giáng hóa của sevoflurane được ghi nhận ở vòng tuần hoàn hô hấp trong những máy gây mê thực nghiệm có sử dụng chất hấp thụ CO₂ sấy khô và nồng độ sevoflurane tối đa (8%) trong khoảng thời gian kéo dài (>2 giờ). Nồng độ của formaldehyde được ghi nhận với soda lime được sấy khô trong vòng tuần hoàn hô hấp gây mê thực nghiệm này có lượng hằng định. Với lượng này có khả năng gây ra kích thích hô hấp. Mặc dù chất hấp thụ CO₂ có chứa KOH không còn được kinh doanh nữa nhưng trong những thực nghiệm trong phòng thí nghiệm về sự tiếp xúc với sevoflurane với chất hấp thụ CO₂ có chứa KOH được sấy khô như Baralyme đều phát hiện lượng chất giáng hóa tăng lên đáng kể.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Chai nhôm chứa 250 mL sevoflurane (NDC 10019-651-64)

Thao tác và an toàn

CẢNH BÁO VỀ NGHỀ NGHIỆP

Không có giới hạn đặc thù đối với sevoflurane. Tuy nhiên Viện Sức khỏe và An toàn nghề nghiệp khuyến cáo giới hạn thời gian trung bình là 2ppm cho tất cả những thuốc mê dạng halogen hóa nói chung (0.5 ppm khi kết hợp với H₂O).

Bảo quản

Nhiệt độ không quá 30°C. Nên bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15°-30°C.

Đậy kín nút chai sau mỗi lần sử dụng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCPS

Baxter

NHÀ SẢN XUẤT

Baxter Healthcare Corporation

Route 3 Km 144.2

Guayama, Puerto Rico 00784 USA / Mỹ

Baxter là nhãn hiệu đã đăng ký của Baxter International Inc.

07-19-00-8343