

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVORANE %100 İnhalasyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 100 ml SEVORANE %100 İnhalasyon Çözeltisi, 100 ml sevofluran içerir.
Her bir 250 ml SEVORANE %100 İnhalasyon Çözeltisi, 250 ml sevofluran içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözelti.

Berrak, renksiz, keskin kokulu olmayan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Sevofluran, hastanede yatan veya yatmadan tedavi gören pediyatrik ve erişkin hastaların cerrahisinde, genel anestezinin induksiyon ve idamesi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Cerrahi anestezi:

Anestezi sırasında vaporizatörden verilen sevofluran konsantrasyonları bilinmelidir. Bunun için, Sevofluran, özel olarak Sevofluran için kalibre edilmiş vaporizatörlerle uygulanmalıdır. Sevofluran MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerleri yaş ve nitroz oksit ilavesi ile azalır. Aşağıdaki tablo farklı yaş grupları için ortalama MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerlerini içermektedir.

Tablo 1. Pediyatrik ve yetişkin hastalar için yaşa göre MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerleri

| Hastanın yaşı (yıl) | Oksijendeki Sevofluran miktarı | %65 N ₂ O/ %35 O ₂ 'deki Sevofluran miktarı |
|---------------------|--------------------------------|---|
| 0-1 ay * | % 3,3 | % 2** |
| 1-< 6 ay | % 3 | |
| 6 ay -< 3yıl | % 2,8 | |
| 3 - 12 | % 2,5 | |
| 25 yıl | % 2,6 | % 1,4 |

| | | |
|--------|-------|------|
| 40 yıl | % 2,1 | %1,1 |
| 60 yıl | % 1,7 | %0,9 |
| 80 yıl | % 1,4 | %0,7 |

* Yenidoğanlar zamanında doğmuşlardır. Prematüre yenidoğanlar için MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerleri belirlenmemiştir.

** 1 -<3 yaşındaki pediyatrik hastalarda, %60 N₂O / %40 O₂ kullanılmıştır.

Premedikasyon:

Premedikasyon her hastanın gereksinimine ve anesteziistin takdirine göre seçilmelidir.

İndüksiyon:

Doz hastanın yaşı ve klinik durumuna bağlı olarak, istenen etkiye göre bireyselleştirilmeli ve titre edilmelidir. Kısa etkili bir barbitürat veya diğer bir intravenöz indüksiyon ajanının ardından, sevofluran inhalasyonu uygulanabilir. Sevofluran ile indüksiyon oksijenle veya oksijen-nitröz oksit karışımı ile elde edilebilir. Erişkinlerde %5'e kadar sevofluran konsantrasyonlarının inspirasyonu genellikle 2 dakikadan az bir süre içinde cerrahi anestezi oluşturur. Çocuklarda, %7'ye kadar sevofluran konsantrasyonlarının inspirasyonu genellikle 2 dakikadan az bir süre içinde cerrahi anestezi oluşturur. Alternatif olarak, premedikasyon uygulanmamış hastalarda anestezinin indüksiyonu için %8'e kadar sevofluran konsantrasyonlarının inspirasyonu kullanılabilir.

İdame:

Cerrahi düzeylerdeki anestezinin sürekliliği, nitröz oksit ile birlikte veya tek başına sevofluranın %0,5 - %3'lük konsantrasyonları ile sağlanabilir.

Yaşlılarda, diğer inhalasyon ajanlarıyla olduğu gibi, cerrahi anestezinin sürdürülmesi için normal olarak Sevofluranın daha düşük konsantrasyonları gerekir.

Anesteziiden Çıkma:

Sevofluran anestezisini takiben, anesteziiden uyanma süresi genellikle kısadır. Bu nedenle hastalar post-operatif ağrı gidericilere daha erken gereksinim duyabilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon: Yaşın artmasıyla MAK (minimum alveoler konsantrasyon) azalır. 80 yaşındaki bir yetişkinde MAK'ın (minimum alveoler konsantrasyon) elde edilmesi için gereken ortalama sevofluran konsantrasyonu, 20 yaş için gerekenin yaklaşık %50'sidir.

Pediyatrik popülasyon: Yaşa göre pediyatrik hastalara ilişkin MAK değerleri için Tablo 1'e bakınız.

Böbrek yetmezliği:

Çalışmalara dahil edilen böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı (başlangıç serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl'den fazla) az olduğundan, bu grupta sevofluran uygulamasının güvenliliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Bu nedenle sevofluran, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi açısından ek bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sevofluran veya diğer halojenli ajanlara duyarlı olduğu bilinen veya şüpheli olan hastalarda sevofluran kullanılmamalıdır (örn; karaciğer fonksiyon bozukluğu geçmişi olan, geçmişte bu ajanlardan herhangi biri ile anestezi sonrasında nedeni belli olmayan ateş veya lökositoz görülen hastalarda).

Malign hipertermiye bilinen veya şüpheli genetik duyarlılığı olan hastalarda sevofluran kullanılmamalıdır.

Sevofluran, genel anestezinin kontrendike olduğu hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SEVORANE, narkotik ön ilaç tedavileri veya solunum depresyonuna neden olan diğer ilaçlar ile artan solunum depresyonuna yol açabilir. Solunum gözetim altında tutulmalıdır ve gerektiği takdirde desteklenmelidir.

Sevofluran sadece genel anestezi uygulaması konusunda eğitimli kişilerce uygulanmalıdır. Havayolunun idamesi için gerekli olanlar, patent havayolu, yapay ventilasyon, oksijen zenginleştirme ve dolaşım resüsitasyonunda kullanılan ekipmanlar hemen hazır bulundurulmalıdır.

Bir vaporizatörden dağıtılan sevofluran konsantrasyonu tam olarak bilinmelidir. Uçucu anestetikler fiziksel özellikleri bakımından farklılık gösterdiği için, sadece sevofluran için özel olarak kalibre edilmiş vaporizatörler kullanılmalıdır. Genel anestezi uygulaması, hastanın yanıtına göre kişiye özel hale getirilmelidir. Anestezi düzeyleri derinleştikçe hipotansiyon ve solunum depresyonu artar.

Malign Hipertermi:

Duyarlı kişilerde, güçlü inhalasyon anestetikleri, yüksek oksijen gereksinimine neden olan, iskelet kasındaki bir hipermetabolik olayı tetikleyebilir ve bu klinik sendrom malign hipertermi olarak bilinir. Bu klinik sendrom hiperkapni ile belirti verir ve kas rijiditesi, taşikardi, takipne, siyanoz, aritmiler ve/veya stabil olmayan kan basıncı içerebilir. Spesifik olmayan bu belirtilerin bazıları hafif anestezi, akut hipoksi, hiperkapni ve hipovolemi sırasında da görülebilir.

Klinik çalışmalarda, bir malign hipertermi vakası bildirilmiştir. Ayrıca, malign hipertermi için pazarlama sonrası raporları mevcuttur. Ölüm ile sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Malign hipertermi tedavisi, tetikleyen ajanların (örneğin sevofluran) kesilmesini, intravenöz dantrolen sodyum uygulanmasını (hasta yönetiminde ilave bilgi için intravenöz dantrolen sodyum kısa ürün bilgisine bakınız) ve destekleyici tedavi uygulanmasını içerir. Bu tedavi, vücut sıcaklığını normale döndürmeyi, belirtildiği şekilde solunum ve dolaşımı desteklemeyi ve elektrolit-sıvı-asit-baz anormalliklerinin yönetimini içerir. Böbrek yetmezliği daha geç

ortaya çıkabilir, bu nedenle idrar çıkışı mümkün ise uzun süre izlenmelidir ve sürdürülmelidir.

Perioperatif Hiperkalemi:

İnhale anestezi ajanlarının kullanımı çocuklarda postoperatif dönemde, kardiyak aritmiler ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum düzeylerinin seyrek artışı ile ilişkilendirilmiştir. Gizli ya da açık nöromusküler hastalığı, özellikle Duchenne musküler distrofisi olan hastalar en zayıf hasta olarak görünmektedir. Bu vakaların tümü olmasa bile çoğunluğu, beraberindeki süksinilkolin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu hastaların ayrıca serum kreatinin kinaz düzeylerinde belirgin artış ve bazı vakalarda idrarda miyoglobüri ile uyumlu değişiklikler yaşanmıştır. Görünürde malign hipertermiye olan benzerliğe karşın bu hastaların hiçbiri kas rijiditesinin veya hipermetabolik durumun belirti veya semptomlarını sergilememiştir. Hiperkalemi ve dirençli aritmileri tedavi etmek için erken ve kuvvetli müdahale ve daha sonra latent nöromusküler hastalık için değerlendirme önerilmektedir.

Çok seyrek olarak torsade de pointes (istisnai vakalarda fatal olabilir) ile ilişkilendirilen QT uzaması ile ilgili izole raporlar mevcuttur. Yatkınlığı olan hastalara sevofluran verilirken dikkat edilmelidir.

Pompe hastalığı olan pediatrik hastalarda izole ventriküler aritmi vakaları bildirilmiştir.

Mitokondri rahatsızlıkları olan hastalara sevofluran dahil genel anestezi uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Hepatik:

Pazarlama sonrası deneyimlerden, çok seyrek olarak ameliyat sonrası hafif, orta ve ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu veya sarılık ile ya da sarılığın eşlik etmediği hepatit bildirilmiştir.

Sevofluranın altta yatan hepatik bir soruna sahip veya hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen ilaçlarla tedavi gören hastalarda kullanılması durumunda klinik değerlendirme yapılmalıdır (bkz., Bölüm 4.8).

Oldukça kısa bir aralık içerisinde sevofluran içeren halojenli hidrokarbonlara mükerrer kez maruz kalan hastaların artmış karaciğer hasarı riski bulunabilir.

Genel:

Anestezinin idamesi esnasında, sevofluran konsantrasyonunun arttırılmasıyla kan basıncında doza bağlı azalmalar oluşur. Kan basıncındaki aşırı azalma, anestezinin derinliğine bağlı olabilir ve bu tür durumlar solunan sevofluran konsantrasyonları azaltılarak düzeltilebilir. Hipovolemik, hipotansif veya başka hemodinamik risk taşıyan hastalar için (örn; birlikte kullanılan ilaçlara bağlı) doz seçerken özellikle dikkat edilmelidir.

Tüm anesteziyle olduğu gibi, koroner arter hastalığı bulunan hastalarda miyokard iskemisinin önlenmesi açısından hemodinamik stabilitenin sağlanması önemlidir.

Obstetrik anestezi sırasında sevofluran kullanırken dikkatli olunmalıdır çünkü rahim üzerindeki gevşetici etki rahim kanama riskini arttırabilir (bkz., Bölüm 4.6).

Hastalar uyanma odasından çıkarılmadan önce genel anesteziden uyanma dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Sevofluran ile genellikle anesteziden çıkma hızlı görülür; bundan dolayı

post-operatif ağrının giderilmesi gerekebilir. Sevofluran alımını takiben bilinçlilik halinin geri kazanılması genelde birkaç dakika sürmesine rağmen takip eden iki yada üç gün içerisinde zihinsel fonksiyonlara olan etkisi test edilmemiştir. Diğer anesteziikler gibi, ruh halindeki küçük değişiklikler uygulama sonrası birkaç gün devam edebilir (bkz., Bölüm 4.7). Çocuklarda hızlı anesteziden çıkış, ajitasyon ve ko-operasyon eksikliği ile ilişkilendirilebilir (vakaların yaklaşık %25'inde).

Kurumuş CO₂ Absorbanlarının Değiştirilmesi:

Kurumuş CO₂ absorbanı ile (özellikle potasyum hidroksit içerenler; örn. Baralyme) birlikte sevofluran kullanımı sırasında nadiren anestezi makinasında aşırı ısı, duman ve/veya spontan yanma olayları bildirilmiştir. Vaporizatörle karşılaştırıldığında solunan sevofluran konsantrasyonunda olağandışı gecikmiş bir yükselme veya beklenmeyen düşmeler, CO₂ absorban tüpünün aşırı ısınmasıyla ilişkili olabilir.

CO₂ absorban tüplerinden uzun süreyle kuru gaz geçişinden sonra CO₂ absorbanının kuruması durumunda ekzotermik bir reaksiyon, sevofluran degradasyonunda artış ve degradasyon ürünlerinin oluşması mümkündür. Deneysel bir anestezi makinesinin solunum devresinde kuru CO₂ absorbanları kullanılarak uzun süreyle (≥ 2 saat) maksimum sevofluran konsantrasyonlarının (%8) varlığında sevofluran parçalanma ürünleri (metanol, formaldehit, karbon monoksit ve A, B, C ve D Bileşikleri) gözlemlenmiştir. Anestezi solunum devresinde (sodyum hidroksit içeren absorbanlar kullanıldığında) gözlemlenen formaldehit konsantrasyonları; hafif solunum irritasyonuna neden olduğu bilinen formaldehit düzeyleri ile uyumluydu. Bu uç deneysel modelde gözlemlenen parçalanma ürünlerinin klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

Bir hekim CO₂ absorbanının kurduğundan kuşkulandığında, bu absorban uçucu anesteziikler (sevofluran gibi) verilmeden önce değiştirilmelidir. Kuruma olayı gerçekleştikten sonra renk göstergesinin her zaman değişmediği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, anlamlı bir renk değişiminin olmaması, yeterli hidrasyon için bir güvence olarak kabul edilmemelidir. CO₂ absorbanları renk göstergesinin durumuna bakılmaksızın rutin olarak değiştirilmelidir.

Böbrek bozukluğu:

Klinik çalışma yapılan, böbrek yetersizliği olan hastaların (başlangıç serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl'den fazla olan) sayısı az olduğundan, bu grupta sevofluran uygulamasının güvenliliği henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Bu nedenle sevofluran, böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sıçanlardaki bazı çalışmalarda rutin klinik uygulamadakinden fazla miktarlarda Bileşik A (pentafluoroisopropenil fluorometil eter (PIFE))'ya maruz kalan hayvanlarda nefrotoksisite görülmüştür. Sıçanlardaki böbrek toksisitesinin mekanizması bilinmemektedir ve insanlarla ilgisi tespit edilmemiştir (bkz., Bölüm 5.3)

Sinir Sistemi Cerrahisi ve Nöromusküler Bozukluk:

Intrakraniyal basınç yükselmesi açısından risk grubundaki hastalarda, sevofluran hiperventilasyon gibi intrakraniyal basıncı düşürecek tedbirlerle birlikte dikkatlice uygulanmalıdır.

Nöbetler:

Sevofluran kullanımı ile ilişkilendirilen nöbet vakaları seyrek bildirilmiştir.

Sevofluran kullanımı, predispozan risk faktörleri olan veya olmayan daha yaşlı yetişkinlerin yanı sıra çocuklar ve genç yetişkinlerde de nöbet oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Nöbet riski bulunan hastalarda sevofluran kullanılmadan önce klinik değerlendirme gereklidir. Çocuklarda anestezi derinliği sınırlı olmalıdır. Elektroensefalografi (EEG) sevofluran dozunun optimizasyonuna izin verebilir ve nöbet yatkınlığı olan hastalarda nöbet aktivitesinin gelişimini engellemeye yardımcı olabilir (bkz., Bölüm 4.4 Pediatrik popülasyon).

Pediyatrik popülasyon:

Sevofluran kullanımı nöbetler ile ilişkilendirilmiştir. Nöbetler, çoğu kez hastalığa zemin hazırlayan bir risk faktörü taşımayan, 2 aylıktan başlayarak çocuklarda ve genç erişkinlerde meydana gelmiştir. Nöbet görülme riski olan hastalarda sevofluran kullanımında klinik değerlendirme yapılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4 Nöbetler).

Çocuklarda distonik hareketler gözlemlenmiştir (bkz., Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İzoprenalin gibi beta-sempatomimetik ajanlar ve adrenalin ve noradrenalin gibi alfa- ve beta-sempatomimetik ajanlar, ventriküler aritmi ile ilgili potansiyel risk nedeniyle Sevofluran narkozu sırasında dikkatli kullanılmalıdır.

Selektif olmayan monoamin oksidaz (MAO)-inhibitörleri: Ameliyat sırasında kriz riskine yol açabilir. Cerrahi işlemden 2 hafta önce tedavinin durdurulması genellikle önerilmektedir.

Sevofluran, kalsiyum antagonistlerle, özellikle dihidropiridin türevleri ile tedavi edilen hastalarda belirgin hipotansiyona yol açabilir.

Artan negatif inotropik etki ile ilgili risk nedeniyle kalsiyum antagonistlerin inhalasyon anestezi ilaçları ile eş zamanlı kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Süksinilkolininin inhale anestezi ilaçlarla eş zamanlı kullanımı, cerrahi sonrası dönem süresince pediatrik hastalarda kardiyak aritmilere ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum seviyelerinde nadiren görülen artışlar ile ilişkilendirilmiştir.

Sevofluranın, cerrahide yaygın olarak kullanılan santral sinir sistemi ajanları, otonom sinir sistemi ilaçları, iskelet kası gevşeticileri, aminoglikozidler dahil anti-enfeksiyon ajanları, hormonlar ve sentetik sübstitüentleri, kan türevleri ve epinefrin dahil kardiyovasküler ilaçlar gibi geniş bir ilaç grubu ile birlikte uygulanmasının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Epinefrin/Adrenalin:

Sevofluran da isofluran gibi, dışarıdan uygulanan adrenalinin aritmojenik etkisine karşı miyokardın sensitizasyonuna yol açar.

İndirekt etki gösteren semptomimetikler:

Sevofluran ve indirekt etki gösteren semptomimetik ürünlerin (amfetaminler, efedrin) eş zamanlı kullanımında akut hipertansif epizod riski bulunmaktadır.

Beta blokerler:

Sevofluran, düzenleyici kardiyovasküler mekanizmaları bloke ederek, beta blokerlerin negatif inotropik, kronotropik ve dromotropik etkilerini arttırabilir.

Verapamil

Verapamil ve sevofluran eş zamanlı uygulandığında atriyoventriküler iletimin bozulduğu gözlemlenmiştir.

CYP2E1 İndükleyicileri:

İzoniyazid ve alkol gibi sitokrom P450 izoenzimi CYP2E1'in aktivitesini arttıran tıbbi ürünler ve bileşikler sevofluranın metabolizmasını arttırabilir ve plazmada florür konsantrasyonlarında anlamlı artışlara yol açabilir. Sevofluran ile izoniyazidin eşzamanlı kullanımı, izoniyazidin hepatotoksik etkilerini arttırabilir.

CYP 2E1'in artmış aktivitesini takiben plazma florür konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlemlenmiştir.

St John's Wort (Sarı kantaron):

Uzun süre Sarı Kantaron ile tedavi gören hastalarda halojenli inhalasyon anestezi ile anestezi kaynaklanan ciddi hipotansiyon ve geç uyanma bildirilmiştir.

Barbitüratlar:

Ameliyatlarda yaygın olarak kullanıldığı üzere sevofluran uygulaması barbitüratlarla geçimlidir.

Benzodiazepin ve opioidler:

Benzodiazepinler ve opioidlerin diğer inhalasyon ajanları ile olduğu gibi, sevofluranın minimum alveoler konsantrasyonunu (MAK) düşürmesi beklenir. Ameliyatlarda yaygın olarak kullanıldığı üzere sevofluran uygulaması benzodiazepin ve opioidlerle geçimlidir.

Sevofluran ile beraber kullanılan opioidler (örn. alfentanil ve süfentanil) kalp hızında, kan basıncında ve solunum hızında sinerjik bir düşüş başlatabilir.

Nitröz oksit:

Diğer halojenli uçucu anestezi ile olduğu gibi sevofluran MAK'ı nitröz oksit ile beraber uygulandığında azalır. MAK eşdeğeri yaklaşık olarak erişkinlerde %50 ve çocuklarda %25 azalır (bkz., Bölüm 4.2 İdame).

Nöromusküler Blok Yapan Ajanlar:

Diğer inhalasyon anestezi ajanlarında olduğu gibi, sevofluran non-depolarizan kas gevşeticilerin yaptığı nöromusküler blokajın, hem yoğunluğunu hem de etki süresini etkiler. Alfentanil-N₂O anestezi için kullanıldığında sevofluran pankuronyum, vekuronyum veya atrakuryumla oluşturulan nöromusküler bloğu potansiyalize eder. Bu kas gevşeticilerin sevofluranla eş zamanlı alındıkları zamanki doz ayarlaması, isofluran ile birlikte alındıkları zaman gerekli olan miktara benzerdir.

Sevofluranın süksinilkolin üzerindeki etkisi ve depolarizan nöromusküler blokajın süresi araştırılmamıştır.

Anestezinin indüksiyonu sırasında nöromusküler bloke edici ajanların dozunun azaltılması, endotrakeal intübasyon veya yetersiz kas gevşemesi için uygun şartların başlamasında gecikmeye yol açabilir, çünkü nöromusküler bloke edici ajanların potansiyalizasyonu sevofluran alımının başlangıcından birkaç dakika sonra gözlenmiştir.

Non-depolarizan ajanlardan; vekuronyum, pankuronyum veya atrakuryumla etkileşimleri çalışılmıştır. Spesifik kılavuzların yokluğunda: (1) endotrakeal entübasyon için non-depolarizan kas gevşeticilerin dozunu azaltmayınız; ve, (2) anestezinin devamı sırasında, non-depolarizan kas gevşeticilerin dozu N₂O/opioid anestezisi sırasındakine benzer oranda azaltılmalıdır. Kas gevşeticilerin destek doz alımı, sinir uyarılarına alınan cevaba göre belirlenmelidir.

Diğer ajanlarla olduğu gibi intravenöz bir anestezi (örn. propofol) kullanımı sonrasında sevofluran'ın daha düşük konsantrasyonları gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SEVORANE'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

SEVORANE için, hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz., Bölüm 5.3).

Bundan dolayı sevofluran, hamilelerde açıkça gerekli ise kullanılmalıdır.

Gebeliğin sonlandırılması sırasındaki bir çalışmada rapor edildiği gibi, Sevofluranın rahim üzerinde kanama artışına neden olabilen gevşetici bir etkisi bulunmaktadır. Doğum sürecinde ve doğum esnasında kullanımı sezaryandaki küçük bir çalışma ile sınırlıdır.

Gebe kadınlarla yapılmış yeterli sayıda ve iyi kontrollü çalışma yoktur, dolayısıyla gebelik sırasında sevofluran sadece kesin olarak gerekli ise kullanılmalıdır.

Bir klinik çalışmada, sevofluranın güvenliliği, sezaryen sırasında anestezi için kullanıldığında anne ve bebekleri için gösterilmiştir. Sevofluran güvenliliği doğum eylemi öncesi ve vajinal doğum için gösterilmemiştir.

Laktasyon Dönemi

Sevofluranın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Belgelenmiş bir deneyim olmadığı için, kadınlara sevofluran uygulamasından 48 saat sonraya kadar emzirmemeleri ve bu periyot süresince üretilen sütü atmaları tavsiye edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar ile yapılan doğurganlık üzerine bir çalışma, sevofluran nedeniyle doğurganlıkta bozulmaya ilişkin herhangi bir kanıt sunmamaktadır (bkz., Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer ajanlarla olduğu gibi, hastalar motorlu araç veya tehlikeli makineleri kullanmak gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktivitelerin uygulanmasının, genel anestezi sonrası bir müddet bozulabileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4).

Hastalar sevofluran anestezisinden sonra uygun bir süre araba kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tüm güçlü inhalasyon anestezipleriyle olduğu gibi, sevofluran doza bağımlı kalp ve solunum depresyonu yapabilir. Advers etkilerin çoğu hafif ve orta şiddetli olup; zaman içinde geçicidir. Postoperatif dönemde, diğer inhalasyon anestezipleri ile benzer insidansla, kusma, bulantı ve deliryum yaygın olarak gözlemlenmiştir. Bu etkiler cerrahi ve genel anestezinin sık görülen sonuçları olup; inhalasyon anestezisinden, operasyon öncesi veya sonrası uygulanan diğer ajanlardan ve hastanın cerrahi işleme yanıtından kaynaklanabilir.

En yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar:

Yetişkin hastalarda: Hipotansiyon, bulantı ve kusma.

Yaşlı hastalarda: Bradikardi, hipotansiyon ve bulantı.

Pediyatrik hastalarda: Ajitasyon, öksürük, kusma ve bulantı.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden, sevofluran ile olası ilişkisi bulunan tüm olaylar Tablo 2’de MedDRA Sistem Organ Sınıfı, Tercihli Terim ve sıklığına göre gösterilmektedir. Şu sıklık grupları kullanılmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor), izole raporlar dahil. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar maruziyet oranı bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, advers olayların gerçek insidansını tahmin etmek mümkün değildir ve sıklığı ‘bilinmiyor’ şeklindedir. Klinik çalışmalardaki sevofluran hastalarındaki advers etkilerin tipi, şiddeti ve sıklığı referans ilaç alan hastalardaki yan etkiler karşılaştırılabilir düzeydedir.

Tablo 2. Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen yan etkiler

| Sistem | Sıklık | Advers Etki |
|--|----------------|--|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Yaygın olmayan | Lökopeni Lökositoz |
| Bağıışıklık sistemi hastalıkları | Bilinmiyor | Anaflaktik reaksiyon ¹ Anaflaktoid reaksiyon Hipersensitivite ¹ |
| Psikiyatrik hastalıklar | Çok yaygın | Ajitasyon |
| | Yaygın olmayan | Konfüzyonel durum |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Somnolans Baş dönmesi Baş ağrısı |
| | Bilinmiyor | Konvülsiyon ^{2,3} Distoni |
| Kardiyak hastalıklar | Çok yaygın | Bradikardi |
| | Yaygın | Taşikardi |
| | Yaygın olmayan | Tam atriyoventriküler blok Atriyal fibrilasyon Aritmi Ventriküler ekstrasistol Supraventriküler ekstrasistol Ekstrasistol |
| | Bilinmiyor | Kardiyak arrest ⁴ Torsade de pointes ile ilişkilendirilen QT uzaması |
| Vasküler hastalıklar | Çok yaygın | Hipotansiyon |
| | Yaygın | Hipertansiyon |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar | Çok yaygın | Öksürük |
| | Yaygın | Solunum bozuklukları Laringospazm |
| | Yaygın olmayan | Apne Hipoksi Astım |
| | Bilinmiyor | Bronkospazm Dispne ¹ Hırıltı ¹ Pulmoner ödem |

| | | |
|---|----------------------------------|--|
| Gastrointestinal hastalıklar | Çok yaygın Yaygın | Bulantı Kusma Tükürük hipersekresyonu |
| Hepato-bilier hastalıklar | Bilinmiyor | Hepatit ^{1,2} Hepatik yetmezlik ^{1,2} Hepatik nekrozis ^{1,2} |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | Bilinmiyor | Kontakt dermatit ¹ Pruritus Döküntü ¹ Yüzde şişkinlik ¹ Ürtiker |
| Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Bilinmiyor | Kas seğirmesi |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Yaygın olmayan Bilinmiyor | İdrar retansiyonu Glikozüri Akut böbrek yetmezliği |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın Bilinmiyor | Üşüme Ateş Hipotermi Göğüs rahatsızlığı ¹ Malign hipertermi ^{1,2} |
| Araştırmalar | Yaygın Yaygın olmayan | Anormal kan glikoz seviyesi Anormal karaciğer fonksiyon testi ⁵ Anormal beyaz kan hücresi sayımı Artmış aspartat aminotransferaz Artmış kan florürü ⁶ Artmış alanin aminotransferaz Artmış kan kreatinin Artmış kan laktat dehidrojenaz |
| Yaralanma ve zehirlenme | Yaygın | Hipotermi |

¹ Bölüm 4.8-Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması'na bakınız.

² Bölüm 4.4'e bakınız.

³ Bölüm 4.8-Pediyatrik popülasyon'a bakınız.

⁴ Sevofluran kullanılan durumlarda kardiyak arrest ile ilişkili çok seyrek pazarlama sonrası rapor bulunmaktadır.

⁵ Sevofluran ve referans ajanlarla, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici değişikliklerin olduğu nadir vakalarda rapor edilmiştir.

⁶ Sevofluran anestezisi sırasında ve sonrasında serum inorganik florür seviyelerinde geçici artışlar oluşabilir. Aşağıdaki **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması** bölümüne bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması:

Sevofluran anestezisi sırasında ve sonrasında serum inorganik florür seviyelerinde geçici artış meydana gelebilir. İnorganik florür konsantrasyonları genellikle sevofluran anestezisi sonrasında iki saat içerisinde pik değerine ulaşır ve 48 saat içerisinde ameliyat öncesi seviyelerine geri döner. Klinik araştırmalarda, yükselen florür konsantrasyonları böbrek fonksiyonundaki bozulma ile ilişkilendirilmemiştir.

Ameliyat sonrası görülen hepatite ilişkin seyrek bildirimler mevcuttur. Buna ek olarak, aralarında sevofluranın da bulunduğu güçlü uçucu anestezi ajanlarının kullanımı ile ilişkilendirilen nadir pazarlama sonrası hepatik yetmezlik ve hepatik nekroz bildirimleri olmuştur. Ancak, bu olayların esas görülme sıklığı ve sevofluran ile ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir (bkz., Bölüm 4.4).

Aralarında sevofluranın da bulunduğu solunum yoluyla alınan anestezi ajanlarına özellikle uzun süreli mesleki maruziyet ile ilişkili olarak, seyrek aşırı duyarlılık (kontakt dermatit, ciltte kızarıklık, dispne, hırıltılı solunum, göğüs rahatsızlığı, yüzde şişme veya anafilaktik reaksiyon dahil) bildirimleri alınmıştır.

Duyarlı kişilerde, solunum yoluyla alınan potent anestezi ajanları, yüksek oksijen ihtiyacına yol açan bir iskelet kası hipermetabolik durumunu ve malign hipertermi olarak bilinen klinik sendromu tetikleyebilir (bkz., Bölüm 4.4) .

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Sevofluran kullanımı nöbetler ile ilişkilendirilmiştir. Nöbetler çoğu kez hastalığa zemin hazırlayan bir risk faktörü taşımayan 2 ayıktan başlayarak çocuklarda ve genç erişkinlerde meydana gelmiştir. Nöbet görülme riski ihtimali olan hastalarda sevofluran kullanımında klinik değerlendirme yapılmalıdır (bkz., Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımında şu önlemler alınmalıdır: Sevofluran uygulanmasının kesilmesi, açık havayolunun sağlanması, saf oksijen ile asiste veya kontrollü ventilasyonun başlatılması ve yeterli kardiyovasküler fonksiyonun sağlanması.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Genel anestezipler, Halojenli hidrokarbonlar
ATC kodu: N01AB08

Sevofluranın solunan konsantrasyonundaki değişiklikleri takiben, anestezi derinliği hızlıca değişir.

Kardiyovasküler etkileri:

Diğer bütün güçlü inhalasyon ajanları gibi sevofluran solunum fonksiyonunu ve kan basıncını doza bağlı olarak deprese eder. Gönüllülerde yürütülen bir adet çalışmada, sevofluran konsantrasyonundaki artış ortalama arteriyel basıncında azalma ile sonuçlanmıştır fakat kalp atım hızında bir değişiklik bulunmamıştır. Sevofluran bu çalışmada plazma noradrenalin konsantrasyonlarını değiştirmemiştir.

Sinir sistemi etkileri:

Klinik geliştirme programı esnasında sevofluran ile alakalı nöbete dair hiçbir delile rastlanmamıştır.

Normal intrakraniyal basıncı (İKB) olan hastalarda sevofluranın intrakraniyal basınç üzerine minimal etkisi olmuştur ve CO₂ hassasiyetini korumuştur. Artmış intrakraniyal basıncı olan hastalarda sevofluran güvenliliği araştırılmamıştır. İntrakraniyal basıncı yükselme riskinde olan hastalarda sevofluran dikkatli bir şekilde intrakraniyal basıncı düşürücü önlemlerle (hiperventilasyon gibi) uygulanmalıdır.

Pediyatrik:

Çocuklarda yapılan bazı yayınlanmış çalışmalarda yaşamın erken döneminde, tekrarlayan veya uzun süreli anestezi ajanlarına maruz kalma sonrasında kognitif eksiklikler gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların önemli kısıtlamaları vardır ve gözlemlenen etkilerin anestezi/sedatif ilaç uygulaması nedeniyle mi yoksa ameliyat veya altta yatan hastalık nedeniyle mi meydana geldiği net değildir. Ayrıca, daha yakın tarihli yayınlanmış kayıt çalışmaları bu bulguları desteklememektedir.

Bazı anestezi/sedatif ilaçlarla yapılan yayınlı hayvan çalışmalarında, yaşamın erken dönemindeki beyin gelişimi üzerine advers etki raporlanmıştır (bkz., Bölüm 5.3).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Florür iyonu:

Serum inorganik florür seviyelerindeki geçici artışlar sevofluran anestezi sırasında veya sonrasında oluşabilir. Florür iyonunun konsantrasyonları anestezinin süresinden, uygulanan sevofluran konsantrasyonundan ve anestezi gaz karışımının bileşiminden etkilenir.

Sevofluranın deflorinasyonu barbitüratlar tarafından indüklenmez.

Emilim:

Sevofluranın kandaki düşük çözünürlüğü, indüksiyonun ardından alveoler konsantrasyonların hızla artması ve solunan ajanın kesilmesinden sonra da hızla azalması gerektiğini düşündürür.

Dağılım:

Genel olarak inorganik florür konsantrasyonu sevofluran anestezisinden sonra 2 saat içinde pik oluşturur ve 48 saat içinde operasyon öncesi seviyesine döner.

Biyotransformasyon:

Sevofluran metabolizması CYP2E1'in (örn. izoniyazid ve alkol) bilinen indükleyicileri ile artabilir, fakat barbitüratlar tarafından indüklenmez. Sevofluran için başka hiçbir metabolik yol belirlenmemiştir. İnsanlarda, absorbe edilen Sevofluranın <5'i metabolize edilir.

Eliminasyon:

Sevofluranın hızlı ve yoğun pulmoner eliminasyonu, metabolizma için gerekli anestezi miktarını minimuma indirir. Sevofluran p450(CYP)2E1 izoformu ile heksafloroizopropanol'e (HFIP) metabolize olur ve inorganik florür ile karbon dioksit (veya tek karbonlu bir fragman) açığa çıkar. Oluşur oluşmaz, HFIP hızla glukuronik asitle konjüge olur ve üriner metabolit olarak atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmaları sevofluran ile karaciğer ve böbrek dolaşımının iyi idame ettirildiğini göstermiştir.

Sevofluran, oksijenin serebral metabolik hızını (CMRO₂) izofluran ile görülen analog bir tarzda düşürmektedir. 2 MAK'a yaklaşan konsantrasyonlarda CMRO₂'de ortalama %50 azalma gözlemlenmiştir. Hayvan çalışmaları sevofluranın serebral kan akımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Hayvanlarda sevofluran elektroensefalografik (EEG) aktiviteyi isoflurana eşdeğer dozlarda anlamlı ölçüde baskılamaktadır. Sevofluranın normokapni veya hipokapni sırasında epileptiform aktivite ile bağlantılı olduğuna ilişkin kanıtlar yoktur. Enfluranın aksine, hipokapni sırasında ritmik işitsel uyarılarla nöbet benzeri EEG aktivitesi oluşturma çabaları negatif sonuç vermiştir.

Bileşik A (sevofluran bozunma ürünü: pentafloroisopropenil florometil eter (PIFE), bkz. Bölüm 6.2) sıçanlarda yapılan çalışmalarda 3 saat için 50-114 ppm konsantrasyonlarında minimal nefrotoksiktir. Toksikite proksimal tübül hücrelerinde sporadik tek hücre nekrozu ile karakterizedir. Bu böbrek toksisitesinin sıçanlardaki mekanizması ve insanlarla ilgisi bilinmemektedir. Bileşik A ile ilişkili nefrotoksitenin insanlardaki denk eşiklerinin 150-200 ppm olduğu tahmin edilmektedir. Rutin klinik uygulamada bulunan Bileşik A konsantrasyonları CO₂ absorbanı olarak Soda lime kullanıldığında erişkinlerde ortalama 19 ppm'dir (maksimum 32 ppm).

Gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde günde üç saat boyunca 1 MAK'a varan dozlar ile gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda, artan iskelet varyasyonlarına eşlik eden fetüs vücut ağırlığında azalma, sadece anne için toksik konsantrasyonlarda gözlemlenmiştir. Tavşanlarda fetüse advers etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda, 1 MAK'a kadar

varan dozlar kullanılarak yapılan doğurganlık çalışmalarında, erkek ve dişi üreme kapasitesi üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir.

Hayvanlarda yayınlanmış çalışmalar (primatlar dahil), hafif ve orta dereceli anestezi ile sonuçlanan dozlarda hızlı beyin büyümesi veya sinaptogenez süresi boyunca anestezi ajanlarının kullanılmasının, gelişen beyinde uzun süreli bilişsel eksikliklerle ilişkilendirilebilecek hücre kaybına neden olduğunu göstermektedir. Bu klinik olmayan bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf su (Lewis Asit İnhibitörü olarak) (%0.03 - %0.1)

6.2. Geçimsizlikler

Sevofluran normal oda ışıklandırması koşullarında saklandığı zaman stabildir. Güçlü asitlerin veya ısının varlığında fark edilebilir bir sevofluran degradasyonu oluşmaz. Sevofluran paslanmaz çelik, pirinç, alüminyum, nikel kaplı pirinç, krom kaplı pirinç veya bakır berilyum alaşımlarını korozyona uğratmaz.

Anestezi makinesi içinde, inhalasyon anesteziklerinin CO₂ absorbanına maruz kalması sonucunda kimyasal degradasyon oluşabilir. Talimatlarda belirtildiği gibi taze absorbanlarla kullanıldığında, sevofluran degradasyonu minimaldir ve parçalanma ürünleri saptanamayan düzeydedir ya da toksik değildir. Sevofluran degradasyonu ve bunu izleyen parçalanma ürünü oluşumu absorban sıcaklığının artışı, CO₂ absorbanın kuruması (desikasyon) (özellikle potasyum hidroksit içerenler, Baralyme gibi), sevofluran konsantrasyonu artışı ve taze gaz akımının azalmasıyla artış gösterebilir. Sevofluran iki yoldan alkali degradasyona uğrayabilir. Bunlardan ilki, pentafloroizopropanil florometil eter oluşumuyla (PIFE ya da daha yaygın adıyla Bileşik A) hidrojen florür kaybı sonucunda meydana gelir. Sevofluranın ikinci degradasyon yolu, sadece kurumuş CO₂ absorbanlarının varlığında oluşur ve sevofluranın heksafloroizopropanol (HFIP) ve formaldehide parçalanmasına yol açar. HFIP inaktiftir, genotoksik değildir, hızla glukuronize olur, temizlenir ve toksisitesi sevofluran gibidir. Formaldehit normal metabolik süreçlerde mevcuttur. Çok kurumuş absorbana maruz kalma sonucunda, formaldehit metanol ve format'a degrade olabilir. Format, yüksek sıcaklıkta karbon monoksit oluşumuna katkıda bulunabilir. Metanol, Bileşik A ile reaksiyona girerek metoksi eklenmesiyle Bileşik B'yi oluşturabilir. Bileşik B ((pentoflorometoksi izopropil florometil eter) (PMFE)) tekrar HF eliminasyonu ile C, D ve E bileşiklerini oluşturabilir. Çok kurumuş absorbanlarla, özellikle potasyum hidroksit içerenler (Baralyme gibi) ile formaldehit, metanol, karbon monoksit, Bileşik A ve muhtemelen bunların parçalanma ürünlerinden olan B, C ve D bileşikleri oluşabilir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Kapağı sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SEVORANE 100 ml kahverengi polietilen naftalat (PEN) şişede, alüminyum pilver-proof kapak sistemi ile sunulmuştur.

SEVORANE 250 ml kahverengi polietilen naftalat (PEN) şişede, Quick-Fil Mark II Closure kapak sistemi ile sunulmuştur.

6.6 .Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Sevofluran, özel olarak sevofluran için kalibre edilmiş bir vaporizatörle, sevofluranın spesifik vaporizatörleri için dizayn edilmiş dolun sistemi veya diğer uygun sevoflurana spesifik vaporizatör dolun sistemleri kullanılarak uygulanmalıdır. İnhalasyon anesteziikleri uygulanırken karbondioksit absorbanları kurumaya bırakılmamalıdır. Bazı halojenli anesteziiklerin karbonmonoksit oluşturmak üzere kuru karbondioksit absorbanı ile etkileştiği bildirilmiştir. Yine de, tekrar soluma tüplerinde karbonmonoksit oluşum riskini ve artmış karboksihemoglobin düzeylerinin olasılığını azaltmak için CO₂ absorbanları kurumaya bırakılmamalıdır. Sevofluran kurumuş CO₂ absorbanı ile kullanıldığında anestezi cihazında aşırı ısı üretimi, duman ve ateş gibi seyrek vakalar bulunmuştur. Eğer CO₂ absorbanının kurumuş olduğundan şüphelenilirse değiştirilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3. Blok Kat 16-17
34768 Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 633 23 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ