

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVLURAN %100 İnhalasyon Çözeltisi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir 100 ml SEVLURAN, 100 ml sevofluran içerir.

Her bir 250 ml SEVLURAN, 250 ml sevofluran içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 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 indüksiyon ve idamesi için kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Anestezi sırasında vaporizatörden verilen sevofluran konsantrasyonları bilinmelidir. Bunun için, Sevofluran, özel olarak Sevofluran için kalibre edilmiş vaporizatörlerle uygulanmalıdır.

#### Premedikasyon

Premedikasyon her hastanın gereksinimine ve anestezistin 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, nitroz 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 küçük konsantrasyonları gerekir.

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)<br>miktarı | Oksijendeki Sevofluran miktarı | % 65 N <sub>2</sub> O/ % 35 O <sub>2</sub> 'deki Sevofluran |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 0-1 ay *                       | % 3,3                          |                                                             |
| 1-< 6 ay                       | % 3,0                          |                                                             |
| 6 ay -< 3yıl                   | % 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                                                       |

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

\*\* 1 -<3 yaşındaki pediyatrik hastalarda, % 60 N<sub>2</sub>O / %40 O<sub>2</sub> kullanılmıştır.

## Anesteziden Çıkma

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

## Uygulama şekli:

Inhalasyon yoluyla uygulanır.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Klinik çalışma yapılan, böbrek yetersizliği olan hastaların sayısı az olduğundan, bu grupta Sevofluran uygulamasının güvenliliği henüz tam olarak ortaya konmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle Sevofluran, böbrek yetmezliği durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliğinde pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi açısından ek bir bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**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.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

Sevofluran veya diğer halojenli ajanlara duyarlı olduğu bilinen veya şüpheli olan hastalarda Sevofluran kullanılmamalıdır (örn; genellikle artmış karaciğer enzimleri, ateş, lökositoz ve/veya eozinofili ile birlikte geçici olarak anestezi ile ilişkili bu ajanlardan herhangi biri ile hepatoksisite geçmişi olanlar)

Sevofluran, genel anestezinin kontrendike olduğu hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sevofluran, solunum sıkıntısına neden olabilir; narkotik premedikasyon ve solunum sıkıntısına sebep olan diğer ajanlar bu etkinin şiddetini artırabilir. Solunum izlenmeli ve gerekirse solunum desteği uygulanmalıdır.

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

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

Hastalar yoğun bakım ünitesinden çıkarılmadan önce genel anesteziden çıkış dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Sevofluran alımını takiben bilinçlilik halinin geri kazanılması genelde birkaç dakika sürmesine rağmen takip eden iki ya da üç gün içerisinde zihinsel fonksiyona olan etkisi tespit edilmemiştir.

Halojenli hidrokarbon anesteziklerine daha önce maruz kalınmasının (özellikle de aralık 3 aydan kısa ise) karaciğer hasarı için potansiyeli arttırabildiği rapor edilmiştir.

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

## **Malign Hipertermi:**

Duyarlı kişilerde, sevofluran dahil güçlü inhalasyon anesteziikleri, 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, hipokapni ve hipovolemi sırasında da görülebilir.

Klinik çalışmalarda bir malign hipertermi vakası rapor edilmiştir. Buna ek olarak pazarlama sonrasında da malign hipertermi bildirimleri söz konusu olmuştur. Bu bildirimlerden bazıları ölümle sonuçlanan olaylara ilişkindir.

Malign hipertermi tedavisi, tetikleyen ajanların (örneğin Sevofluran) kesilmesini, intravenöz dantrolen sodyum uygulanmasını ve destekleyici tedavi uygulanmasını içerir. Bu tür bir tedavi vücut ısısının normale döndürülmesine yönelik yoğun çabanın gösterilmesini ve endike ise dolaşım desteği verilmesini ve elektrolit-sıvı-asit-baz anormalliklerinin düzeltilmesini içerir. Böbrek yetmezliği daha geç ortaya çıkabilir, bu nedenle idrar çıkışı mümkün ise uzun süre izlenmelidir.

## **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 hastalar ayrıca serum kreatinin kinaz düzeylerinde belirgin artış ve bazı vakalarda idrarda miyoglobüri ile uyumlu değişiklikler yaşamıştır. 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 torsades de pointes (istisnai vakalarda ölümcül) ile ilişkilendirilen QT uzaması ile ilgili izole bildirimler alınmıştır. Yatıklılığı olan hastalara sevofluran verilirken dikkat edilmelidir.

Pompe hastalığı olan pediyatrik 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 4.3 ve 4.8).

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

Anestezinin idamesi esnasında, Sevofluran konsantrasyonun 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 (rn; birlikte kullanılan ilaçlara bağlı) doz seçilirken özellikle dikkat edilmelidir.

Tüm anesteziyelerle 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 rahimde 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 uygulamasını takiben bilincin geri gelmesi genellikle birkaç dakika içerisinde gerekleşe de, anestezi sonrası 2 veya 3 gün süre için zihin fonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Diğer anesteziyeler gibi, ruh halindeki küçük değişiklikler uygulama sonrası birkaç gün devam edebilir (bkz Bölüm 4.7). Çocuklarda hızlı anesteziden çıkış, ajitasyon ve kooperasyon eksikliği ile ilişkilendirilebilir (vakaların yaklaşık %25'inde).

**Kurumuş CO<sub>2</sub> Absorbanlarının Değiştirilmesi:**

Kurumuş CO<sub>2</sub> absorbanı ile (zellikle potasyum hidroksit içerenler; rn. Baralyme<sup>®</sup>) birlikte sevofluran kullanımı sırasında nadiren anestezi makinasında aşırı ısı, duman ve/veya spontan yanma olayları bildirilmiştir. Vaporizatrle karşılaştırıldığında solunan sevofluran konsantrasyonunda olağandışı gecikmiş bir yükselme veya beklenmeyen düşmeler, CO<sub>2</sub> absorban tüpünün aşırı ısınmasıyla ilişkili olabilir.

CO<sub>2</sub> absorban tüplerinden uzun süreyle kuru gaz geçişinden sonra CO<sub>2</sub> absorbanının kuruması durumunda ekzotermik bir reaksiyon, sevofluran degradasyonunda artış ve degradasyon ürünlerinin oluşması mümkündür. Deneysel bir anestezi makinesinin solunum devresinde kuru CO<sub>2</sub> absorbanları kullanılarak uzun süreyle ( $\geq 2$  saat) maksimum sevofluran konsantrasyonlarının (%8) varlığında sevofluran degradanları (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 u deneysel modelde gözlemlenen degradanların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

Bir klinisyen CO<sub>2</sub> absorbanının kuruduğundan kuşkulandığında, bu absorban sevofluran verilmeden önce değiştirilmelidir. Çoğu CO<sub>2</sub> absorbanının renk göstergesi kurumaya bağlı olarak zorunlu bir değişim göstermez. Bu nedenle, anlamlı bir renk değişiminin olmaması,

yeterli hidrasyon için bir güvence olarak kabul edilmemelidir. CO<sub>2</sub> 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'ya (pentafloroizopropenil florometil eter (PIFE)) maruz kalan hayvanlarda nefrotoksisite görülmüştür. Sıçanlardaki böbrek toksisitesinin mekanizması bilinmemektedir ve insanlarla ilgisi tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

### **Nöroşürji ve Nöromusküler Bozukluk:**

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

### **Nöbetler:**

Sevofluran kullanımı ile ilişkilendirilen seyrek nöbet vakaları bildirilmiştir.

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

### **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 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 potansiyel riski nedeniyle sevofluran narkozu sırasında dikkatle kullanılmalıdır.

Selektif olmayan MAO inhibitörleri: Ameliyat sırasında kriz riski. Genellikle ameliyattan iki hafta önce tedavinin durdurulması önerilir.

Kalsiyum antagonistleri, özellikle de dihidropiridin türevleri ile tedavi edilen hastalarda sevofluran belirgin hipotansiyona yol açabilir.

Aditif negatif inotropik etki riski nedeniyle kalsiyum agonistleri, inhalasyon yoluyla uygulanan anesteziiklerle eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Süksinilkolinin inhale anesteziiklerle eşzamanlı kullanımı, pediatrik hastalarda postoperatif dönemde serum potasyum düzeylerinde kardiyak aritmiler ve ölüme sonuçlanan seyrek yükselmeler ile ilişkilendirilmiştir.

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

**Barbitüratlar:**

Ameliyatlarda yaygın olarak kullanıldığı üzere sevofluran uygulaması barbitüratlarla geçimlidir.

**Benzodiazepin ve opioidler:**

Benzodiazepinler ve opioidlerin diğer inhalasyon ajanları ile olduğu gibi, sevofluranın MAK'ını (minimum alveoler konsantrasyon) düşürmesi beklenir. Ameliyatlarda yaygın olarak kullanıldığı üzere sevofluran uygulaması benzodiazepin ve opioidlerle geçimlidir. Sevofluran ile beraber kullanılan opioidler (örn. alfentanil ve sülfentanil) kalp hızında, kan basıncında ve solunum hızında sinerjik bir düşüş başlatabilir.

**Nitröz oksit:**

Diğer halojenli volatil anesteziiklerle olduğu gibi sevofluran MAK'ı nitröz oksit ile beraber uygulandığında azalır. MAK karşılığı 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-N<sub>2</sub>O anesteziisini tamamlamak için kullanıldığında sevofluran pankuronyum, vekuronyum veya atrakuryumla oluşturulan nöromusküler bloğu kuvvetlendirir. 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.

Anesteziinin 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 ajanlar; pankuronyum, vekuronyum veya atrakuryumla etkileşimleri çalışılmıştır. Spesifik kılavuzların yokluğunda: (1) endotrakeal intübasyon için non-depolarizan kas gevşeticilerin dozunun azaltmayınız; ve (2) anesteziinin devamı sırasında, non-depolarizan kas gevşeticilerin dozu N<sub>2</sub>O/opioid anesteziisi 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.

CYP2E1'in artmış aktivitesini takiben plazma florür konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlemlenmiştir.

**Epinefrin/Adrenalin**

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

**CYP2E1 İndükleyicileri**

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

**Beta blokerler**

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

**İndirekt etki gösteren sempatomimetikler:**

Sevofluran ve indirekt etki gösteren sempatomimetik ürünlerin (amfetaminler, efedrin) eşzamanlı kullanımında akut hipertansif epizod riski bulunmaktadır.

**Verapamil:**

Verapamil ve sevofluran eş zamanlı uygulandığında atriyoventriküler iletimin bozulduğu gözlemlenmiştir.

***StJohn 's Wort* (Sarı kantaron)**

Uzun süre San Kantaron ile tedavi gören hastalarda halojene edilmiş inhalasyon anestezi ile anesteziyen kaynaklanan ciddi hipotansiyon ve geç uyanma bildirilmiştir.

### **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'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

## **Gebelik dönemi**

Sevofluran için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebeliğin sonlandırılması sırasındaki kullanımında bildirildiği üzere sevofluranın rahim üzerinde rahim kanamasında artışa yol açabilecek gevşetici bir etkisi bulunmaktadır.

1 MAK'a kadarki dozlarda sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, fetüste sevofluran kaynaklı bir zarar olduğunu yönünde herhangi bir kanıt vermemiştir. Hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Bundan dolayı sevofluran, hamilelerde açıkça gerekli ise kullanılmalıdır.

## ***Doğum Eylemi Öncesi ve Doğurma***

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

## **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Sıçanlarda ve tavşanlardaki üreme çalışmaları 1 MAK'a (minimum alveoler konsantrasyon) kadar olan dozlarda sevoflurana bağlı fertilite bozukluğu veya fetüse zarar belirtisi göstermemiştir.

## **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 (bakınız Bölüm 4.4). Hastalar sevofluran anestezisinden sonra uygun bir süre araba kullanmamalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

Tüm güçlü inhalasyon anestezikleri 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 anestezikleri ile benzer insidansta, kusma ve bulantı yaygın olarak gözlemlenmiştir. Bu etkiler cerrahi ve genel anestezinin sık görülen sonuçları olup; inhalasyon anesteziğinden, operasyon öncesi ve 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.

### **Advers reaksiyonların tablo halinde özeti**

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden, sevofluran ile olası ilişkisi bulunan tüm olaylar aşağıda 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 ( $< 1/10000$ ), 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.

Sevofluran hastalarındaki advers etkilerin tipi, şiddeti ve sıklığı referans ilaç alan hastalardaki yan etkiler karşılaştırılabilir düzeydedir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon<sup>1</sup>, anafilaktoid reaksiyon, hipersensitivite<sup>1</sup>

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Lökopeni, Lökositoz

### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Çok yaygın: Ajitasyon

Yaygın olmayan: Konfüzyonel durum

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Konvülsiyon<sup>11,111</sup>, distoni

### **Kardiyak hastalıklar:**

Çok yaygın: Bradikardi

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Tam atriyoventriküler blok, atriyal fibrilasyon, aritmi, ventriküler ekstrasistol, supraventriküler ekstrasistol, ekstrasistol

Bilinmiyor: Kardiyak arrest<sup>IV</sup>, Torsade ile ilişkili 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<sup>I</sup>, hırıltı<sup>I</sup>, pulmoner ödem

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Tükürük hipersekresyonu

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Bilinmiyor: Hepatit<sup>I,II</sup>, hepatik yetmezlik<sup>I,II</sup>, hepatik nekrozis<sup>I,II</sup>

**Deri ve derialtı doku hastalıkları:**

Bilinmiyor: Döküntü<sup>I</sup>, ürtiker, pruritus, kontakt dermatit<sup>I</sup>, şişkin yüz<sup>I</sup>

**Kas-iskelet bozuklukları; bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Bilinmiyor: Kas seğirmesi

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, glikozüri

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

Yaygın: Ateş, hipotermi, üşüme/titreme

Bilinmiyor: Malign hipertermi<sup>I,II</sup>, göğüs rahatsızlığı<sup>I</sup>

**Araştırmalar:**

Yaygın: Artmış aspartat aminotransferaz, anormal kan glikoz seviyesi, anormal karaciğer fonksiyon testi<sup>V</sup>, anormal beyaz kan hücresi sayımı, artmış kan florürü<sup>VI</sup>

Yaygın olmayan: Artmış alanin aminotransferaz, artmış kan kreatinin, artmış kan laktat dehidrojenaz

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar:**

Yaygın: Hipotermi

<sup>I</sup> Bkz. Bölüm 4.8- “Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması”

<sup>II</sup> Bkz. Bölüm 4.4

<sup>III</sup> Bkz. Bölüm 4.8- “Pediatrik popülasyon

<sup>IV</sup> Sevofluran kullanılan durumlarda kardiyak arrest ile ilişkili çok seyrek pazarlama sonrası rapor bulunmaktadır.

<sup>V</sup> Sevofluran ve referans ajanlarla, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici değişikliklerin olduğu nadir vakalarda rapor edilmiştir.

<sup>VI</sup> Sevofluran anestezisi sırasında ve sonrasında serum inorganik florür seviyelerinde geçici artışlar oluşabilir. Bkz. **Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması**

### **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 aşın duyarlılık (kontakt dermatit, ciltte kızarıklık, dispne, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, 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).

**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 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: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Genel Anestezi  
ATC kodu: N01AB08

Sevofluranın solunan konsantrasyonundaki değişiklikleri takiben, anestezi derinliği hızlıca değişir.

**Kardiyovasküler etkileri:**

Diğer bütün inhalasyon ajanları gibi sevofluran solunum fonksiyonunu ve kan basıncını doza bağlı olarak deprese eder. Gönüllülerde yürütölen 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 CO<sub>2</sub> hassasiyetini korumuştur. Artmış intrakraniyal basıncı olan hastalarda sevofluran güvenliği araştırılmamıştır. İntrakraniyal basıncı yükselme riskinde olan hastalarda sevofluran dikkatli bir şekilde intrakraniyal basıncı dūřürücü önlemlerle (hiperventilasyon gibi) uygulanmalıdır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Sevofluran anestezisi sırasında ve sonrasında serum inorganik florür seviyelerinde geçici artış meydana gelebilir. Genel olarak inorganik florür konsantrasyonu sevofluran anestezisinden sonra 2 saat içinde pik oluşturur ve 48 saat içinde operasyon öncesi seviyesine döner.

### **Çözünürlük:**

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

### **Dağılım:**

Sevofluranın, ilaçların serum ve doku proteinlerine bağlanması üzerine etkisi araştırılmamıştır.

### **Biyotransformasyon:**

Sevofluran metabolizması CYP2E1'in (örn. izoniyazid ve alkol) bilinen indükleyicileri ile artabilir, fakat barbitüratlar tarafından indüklenmez.

### **Eliminasyon:**

Sevofluranın hızlı ve yoğun pulmoner eliminasyonu, metabolizma için gerekli anestezi miktarını minimuma indirir. İnsanlarda, absorbe edilen Sevofluranın <0%5'i metabolizmaya uğrar. Sevofluran sitokrom p450(CYP)2E1 aracılığıyla deflorinasyona uğrar, bunun sonucunda, inorganik florür ve karbon dioksit (veya tek karbonlu bir fragman) açığa çıkararak heksafloroizopropanol (HFIP) üretilir. HFIP, hızla glükuronik asitle konjüğe olur ve idrarla atılır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri:**

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

Sevofluran, oksijenin serebral metabolik hızını (CMRO<sub>2</sub>) izofluran ile görülen analog bir tarzda düşürmektedir. 2.0 MAK'a yaklaşan konsantrasyonlarda CMRO<sub>2</sub>'de ortalama %50 azalma gözlemlenmiştir. Hayvan çalışmaları sevofluranın serebral kan akımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

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

Bileşik A sıçanlarda yapılan bir dizi çalışmada 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 CO<sub>2</sub> absorbanı olarak Soda lime kullanıldığında erişkinlerde ortalama 19 ppm'dir (maksimum 32 ppm).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Yardımcı madde içermemektedir.

### **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 CO<sub>2</sub> absorbanına maruz kalması sonucunda kimyasal degradasyon oluşabilir. Talimatlarda belirtildiği gibi taze absorbanlarla kullanıldığında, sevofluran degradasyonu minimaldir ve degradanlar saptanamayan düzeydedir ya da toksik değildir. Sevofluran degradasyonu ve bunu izleyen degradan oluşumu absorban sıcaklığının artışı, CO<sub>2</sub> absorbanının kuruması (desikasyon) (özellikle potasyum hidroksit içerenler, örn. Baralyme®), 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 kaybı sonucunda meydana gelir. Sevofluranın ikinci degradasyon yolu, sadece kurumuş CO<sub>2</sub> absorbanlarının varlığında oluşur ve sevofluranın heksafloroizopropanol (HFIP) ve formaldehide parçalanmasına yol açar. HFIP inaktifdir,

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)) ile tekrar heksaflorür eliminasyonu ile C, D ve E bileşiklerini oluşturabilir. Çok kurumuş abzorbanlarla, özellikle potasyum hidroksit (örn. Baralyme®) ile formaldehit, metanol, karbon monoksit, Bileşik A ve muhtemelen bunların degradanlarından bazıları B, C ve D bileşikleri oluşabilir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

SEVLURAN, 100 ml'lik ve 250 ml'lik amber renkli cam şişe ve beyaz Alu kapak

### **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 anesteziği uygulanırken karbondioksit absorbanları kurumaya bırakılmamalıdır. Bazı halojenli anesteziğin karbondioksit oluşturmak üzere kuru karbondioksit absorbanı ile etkileştiği bildirilmiştir. Yine de, tekrar solunma tüplerinde karbondioksit oluşum riskini ve artmış karboksihemoglobin düzeylerinin olasılığını azaltmak için CO<sub>2</sub> absorbanları kurumaya bırakılmamalıdır. Sevofluran kurumuş CO<sub>2</sub> absorbanı ile kullanıldığında anestezi cihazında aşırı ısı üretimi, duman ve ateş gibi seyrek vakalar bulunmuştur. Eğer CO<sub>2</sub> absorbanının kurumuş olduğundan şüphelenirse değiştirilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. 40

34664 Üsküdar/İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

254/82

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**

-