

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETALAR 500 mg enjektabl flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Ketamin hidroklorür 576 mg (500 mg ketamin baza eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Benzetonyum klorür 1 mg

Enjeksiyonluk su 10 ml'ye tamamlanır.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl flakon.

Renksiz, berrak bir likittir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Ketamin, iskelet kaslarının gevşemesine ihtiyaç duyulmayan ameliyatlar ve teşhis için yapılacak müdahalelerde tek başına kullanılabilir. Ketamin kısa süreli işlemler için uygun olmakla beraber, ek dozlar uygulanarak daha uzun süreli işlemlerde de kullanılabilir. Ketamin, diğer genel anesteziğin kullanımından önce anestezinin başlatılmasında (indüksiyon) kullanılabilir. Ketamin; normal doğum sırasında veya sezaryen ameliyatlarında kullanılabilir. Ketamin ayrıca, azot protoksit gibi düşük potensli anesteziğin desteklenmesi için de kullanılabilir.

Ketaminin kullanıldığı özel durumlar (aşağıdakilerle sınırlı değildir):

1. Debridasyon ve yanıklı hastalarda deri dokusu nakli
2. Miyelogram ve lomber ponksiyon gibi nörodiagnostik işlemler
3. Göz, kulak, burun ve ağıza yapılan diagnostik ve cerrahi işlemler
4. Sigmoidoskopi ve küçük rektal ameliyatlar
5. Kardiyak kateterizasyon işlemleri
6. Ortopedik işlemler

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Ameliyat öncesi hazırlıklar:

Ketamin uygulamasını takiben kusma bildirildiğinden, aktif gırtlak-yutak reflekslerinden dolayı hava yolunu koruyucu bir takım önlemler alınabilir. Ketamin ile birlikte destekleyici olarak uygulanan anestezi ve kas gevşeticilerin koruyucu refleksleri azaltma ihtimali nedeniyle aspirasyon ortaya çıkma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Hekimin değerlendirmesine göre ilacın yararları muhtemel risklerinden ağır basıyorsa, midesi boş olmayan hastalarda kullanılabilir. Ancak destekleyici ilaçlar veya kas gevşeticiler için ihtiyaç öngörülemediğinden elektif ameliyat için hazırlık yapılırken, anestezi öncesinde en az altı saat ağızdan hiçbir şeyin verilmemesi tavsiye edilir.

Ketaminin neden olduğu aşırı tükürük salgılanmasını azaltmak için başlamadan önce uygun bir zamanda antikolinergik bir ilaç (örneğin; atropin, hiyosin veya glikopirolat) veya diğer kurutucu ilaçlar ile ön tedavi uygulanmalıdır. Ön tedavi ilacı veya ketamin ile birlikte uygulanan midazolam, diazepam, lorazepam veya flunitrazepam uyanma reaksiyonları insidansının azaltılmasında etkin olmuştur.

Etkinin başlangıcı ve devamı:

İntravenöz enjeksiyonun başlangıcını takiben anestezinin hızla oluşması sebebiyle hasta uygulama esnasında desteklenen bir pozisyonda olmalıdır.

Ketaminin etkisi hızla başlar; kilo başına 2 mg'lık doz genellikle intravenöz enjeksiyondan 30 saniye sonra başlayan ve 5-10 dakika süren cerrahi anestezi sağlar. Daha uzun süreli bir etki isteniyorsa, ciddi birikim etkisi yaratmaksızın anestezinin devamı için intramüsküler veya intravenöz ek dozlar uygulanabilir. Kas içine uygulanan 10 mg/kg'lık doz, genellikle enjeksiyonu takiben 3 ila 4 dakika içinde cerrahi anestezi sağlar ve anestezik etki genellikle 12 ila 25 dakika sürer. Uyanma kademelidir.

Doz:

NOT: Tüm dozlar baz ketamin cinsinden verilmektedir.

Diğer genel anestezik ajanlarla olduğu gibi, ketamine bireysel cevap doza, uygulama yoluna ve yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu nedenle sabit bir doz önerisinde bulunulamaz. İlaç, hastanın ihtiyacına göre titre edilmelidir.

### **A. Anestezik ajan olarak sadece KETALAR:**

İntravenöz infüzyon:

KETALAR'ın aralıksız infüzyon ile uygulanması dozun daha yakından titre edilebilmesine olanak sağlar ve dolayısıyla aralıklı uygulama ile karşılaştırıldığında uygulanan ilaç miktarının azalmasını sağlar. Bu da hastanın uyanma süresini kısaltır ve yaşamsal belirtilerin daha stabil olması ile sonuçlanır.

%5 dekstroz veya %0.9 sodyum klorür içinde 1 mg/mL ketamin içeren çözelti infüzyonla uygulama için uygundur.

Genel anestezinin indüksiyonu:

Tam indüksiyon dozu olarak 0.5 – 2 mg/kg'a karşılık gelen infüzyon

Anestezinin sürdürülmesi:

Anestezi 10 – 45 mikrogram/kg/dak. (yaklaşık 1 – 3 mg/dak.) mikro damla infüzyonu kullanılarak sürdürülebilir.

İnfüzyon hızı, hastanın reaksiyonuna ve anestezije yanıtına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Uzun etkili nöromüsküler blokör ilaç kullanıldığında gerekli olan dozaj azaltılabilir.

Aralıklı enjeksiyon:

İndüksiyon:

İntravenöz yol:

İntravenöz ketamin uygulanmasında başlangıç dozu 1 mg/kg - 4.5 mg/kg aralığında (ketamin baz açısından) değişebilir. 5-10 dakika cerrahi anestezi oluşturmak için gereken ortalama miktar 2mg/kg'dır.

Alternatif olarak, yetişkin hastalarda anesteziyi başlatmak için 1.0 mg/kg ile 2.0 mg/kg ketamin 0.5 mg/kg/dak. hızla uygulanabilir. Ek olarak, 2 mg ile 5 mg dozda diazepam ayrı bir enjektörle 60 saniyeden daha uzun bir süre içinde uygulanabilir. Çoğu durumda, intravenöz verilen 15 mg diazepam ya da daha az miktarı yeterlidir. Uyanma sırasındaki psikolojik belirtilerin ortaya çıkma insidansı, özellikle rüya benzeri gözlemler ve uyanma deliryumu, bu başlangıç dozu programıyla azaltılabilir.

Not: Ketaminin 100 mg/ml konsantrasyonu uygun şekilde seyreltilmeden intravenöz olarak enjekte edilmemelidir. İlacın eşit hacimde steril enjeksiyonluk su, normal tuz ya da %5 dekstroz içeren suyla seyreltilmesi tavsiye edilir.

Uygulama hızı:

Ketaminin yavaş (60 saniyeyi geçecek şekilde) uygulanması tavsiye edilir. Daha hızlı uygulama solunum depresyonu ve kan basıncı artışı ile cevapla sonuçlanabilir.

İntramusküler yol:

İntramusküler ketamin uygulamasında başlangıç dozu 6.5-13 mg/kg aralığında değişebilir. Şiddetli ağrılı uyarın içermeyen işlemlerde veya tanısal işlemlerde 4 mg/kg'lık düşük başlangıç kas içi doz kullanılmıştır. 10 mg/kg'lık doz genellikle 12 ile 25 dakika cerrahi anestezi oluşturur.

Anestezinin devamı:

Anestezinin hafiflemesi gözlerde titreme, uyarana yanıt olarak hareket ve ses verme ile belli olabilir. Anestezi, intravenöz veya intramusküler yolla ilave KETALAR dozları uygulanarak sürdürülür.

İdame dozu hastanın anestezi ihtiyacına ve eğer varsa kullanılan ek anestezi ajanına bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Anestezinin sürekliliğini sağlamak için başlangıç dozunun yarısı ya da bütünü gerektiğinde tekrarlanabilir. Ancak, anestezi sırasında, istemsiz ve tonik-klonik ekstremite hareketlerinin oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu hareketler anestezinin hafiflediği anlamına gelmez ve ek anestezi dozlarına ihtiyacın belirtisi değildir. Uygulanan total ketamin dozunun artırılmasının, uyanmanın tamamlanma sürecini uzatacağı unutulmamalıdır.

Intravenöz diazepam ile desteklenen ketamin ile anestezi indüksiyonu yapılan yetişkin hastalarda ketamin uygulaması, gerektiğinde 2-5 mg intravenöz diazepam ile desteklenen, yavaş mikrodrip infüzyon tekniği ile verilen 0.1-0.5 mg/dak. doz ketamin ile idame ettirilebilir. Çoğu durumda 20 mg ya da altında total intravenöz diazepam anestezinin başlatılması ve idamesinde destek olarak yeterli olacaktır. Ancak, operasyonun tipine, operasyonun süresine, hastanın fiziksel durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak daha fazla diazepam ihtiyacı duyulabilir. Uyanma dönemindeki psikolojik belirtilerin insidansı, özellikle rüya benzeri gözlemler ve uyanma deliryumu bu idame doz programıyla azaltılabilir.

Seyreltme:

Her ml'de 1 mg ketamin içeren seyreltilmiş solüsyon hazırlamak için, aseptik koşullarda 10ml (50 mg/ml flakon) ketamin 500 ml %5'lik enjeksiyonluk dekstroz ya da % 0.9 sodyum klorür çözeltisine transfer edilir ve iyice karıştırılır. Elde edilen solüsyon ml'de 1 mg ketamin içerir. Ketamin için uygun seyreltme yöntemi seçilirken hastanın sıvı ihtiyacı ve anestezinin süresi göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer sıvı kısıtlaması gerekiyorsa, ketamin konsantrasyonunun 2 mg/ml olması sağlanacak şekilde, yukarıda tarif edildiği gibi ketamin 250 ml infüzyona ilave edilebilir. %5 dekstroz veya %0.9 sodyum klorür içinde 1 mg/mL ketamin çözeltisi 24 saat boyunca stabildir.

## **B. Diğer genel anesteziğin kullanımından önce KETALAR'ın indüksiyon ilacı olarak kullanılması:**

İndüksiyon yukarıda anlatıldığı gibi tam intravenöz veya intramusküler KETALAR dozu uygulanarak sağlanır. Eğer KETALAR intravenöz olarak uygulandıysa ve ana anesteziğin yavaş etkili ise, ilk dozu takiben 5 ila 8 dakika sonra ikinci KETALAR dozu gerekebilir. Eğer KETALAR intramusküler olarak uygulandıysa ve ana anesteziğin çabuk etkili ise ana anesteziğin uygulanması KETALAR enjeksiyonunu takiben 15 dakikaya kadar ertelenebilir.

### **C. Anestezik ajana tamamlayıcı olarak KETALAR:**

Ketamin, yeterli solunum değişimi sağlandığında sıklıkla kullanılan genel ve lokal anestezik ilaçlarla klinik olarak geçimlidir. Diğer anestezik ilaçlar ile birlikte kullanım için KETALAR dozu genellikle yukarıda belirtilen doz aralığındadır; ancak diğer bir anestezik ilacın kullanımı KETALAR dozunun azaltılmasına izin verebilir.

Diazepamla desteklenerek ketamin dozunun azaltıldığı doz rejimi, dengeli anestezi oluşturmak için azot protoksit ve oksijen gibi diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir.

### **D. Uyanma sırasında hastaların kontrol altında tutulması:**

İşlemin ardından hasta gözlem altında tutulmalı ancak rahatsız edilmemelidir. Bu, yaşamsal belirtilerin izlenmesini engellemez. Eğer uyanma sırasında, hasta uyanma hezeyanı belirtisi sergilerse, diazepam kullanımı (yetişkinlerde 5 ila 10 mg IV) düşünülmelidir. Şiddetli uyanma reaksiyonlarını sona erdirmek için hipnotik tiyobarbitürat dozu (50 ila 100 mg IV) kullanılabilir. Eğer bu ilaçlardan birisi kullanılırsa, hasta daha uzun uyanma süresi ile karşı karşıya kalabilir.

#### **Uygulama şekli:**

İntravenöz infüzyon, intravenöz enjeksiyon veya intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Veri mevcut değildir.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Sirozlu veya diğer türden karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri mevcut değildir.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda ameliyatlara için ketaminin tek başına veya diğer anestezik ilaçlar ile desteklenerek kullanılmasının uygun olduğu gösterilmiştir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

#### **KETALAR,**

- Belirgin kan basıncı artışının ciddi bir tehlike arz edeceği hastalarda (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler),
- Hidroklorür ilaca veya içeriğindeki bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Eklampsi veya pre-eklampsi hastalarında,
- Şiddetli koroner veya miyokardiyal hastalığı olanlarda,
- Serebrovasküler olay veya beyin travması geçiren hastalarda kontrendikedir..

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyanma dönemi sırasında ameliyat sonrası konfüzyon durumları görülebilir.

Ketamin, acil durumlar hariç, genel anesteziğin kullanımında hava yolunun açık kalmasının sağlanmasında ve solunumun kontrolünde tecrübeli hekimlerce veya bu hekimlerin yönetimi altında sadece hastanelerde uygulanmalıdır.

Herhangi bir genel anestezi ajanında olduğu gibi resüsitatif cihazlar olmalı ve kullanıma hazır bulundurulmalıdır.

Aşırı KETALAR dozu ile solunum depresyonu meydana gelebilir. Bu durumda destekleyici ventilasyon kullanılmalıdır. Solunumun mekanik olarak desteklenmesi, analeptiklerin uygulanmasına tercih edilmektedir.

İntravenöz doz uygulama süresi 60 saniyeyi geçecek şekilde ayarlanmalıdır. Daha hızlı uygulama solunum depresyonu ya da apne ve kan basıncındaki artışla sonuçlanabilir.

Hastaların yutak ve gırtlak refleksleri ortadan kalkmadığından ketamin yutak, gırtlak ve bronşlara yapılacak cerrahi ve diagnostik işlemlerde tek başına kullanılmamalıdır. Ketaminin yalnız başına kullanımının mümkün olduğu durumlarda, yutağın mekanik uyarılmasından kaçınılmalıdır. Her iki durumda da, solunum dikkatle izlenmeli, gerekirse kas gevşetici verilerek mekanik solunum desteği sağlanmalıdır.

Her ne kadar deneysel koşullar altında, KETALAR anestezi sırasında kontrast madde aspirasyonu bildirilmiş olsa da klinik uygulamada aspirasyon nadiren sorun ortaya çıkarır.

Viseral ağrı yollarını ilgilendiren cerrahi işlemlerde ketamin ile birlikte viseral ağrıyı giderici bir ilaç kullanılmalıdır.

İyileşme döneminde ameliyat sonrası konfüzyonel durum ortaya çıkabilir.

KETALAR aşağıdaki hastalıkları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

Kronik alkol bağımlısı ve akut alkol-intoksikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Ketamin karaciğerde metabolize olur ve klinik etkilerin sona ermesi için hepatik klerens gereklidir. Ketamin kullanımı sonucu, genellikle uzun süreli kullanımda (> 3 gün) veya ilaç kötüye kullanımı nedeniyle, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik bildirilmiştir. Sirozlu veya diğer karaciğer yetmezliği türleri olan hastalarda ketaminin etki süresi uzayabilir. Bu hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir.

Ketamin hidroklorürün uygulanmasını takiben beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncında artış bildirilmiştir. Anestezi öncesi beyin omurilik sıvısı basıncı yüksek hastalarda özellikle dikkat edilmelidir.

Ketaminin tek doz uygulanmasından sonra basınç anlamlı düzeyde artabileceğinden, göz küresinde hasar olan ve intraoküler basıncı yükselmiş olan (örneğin; glokom) hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nevrotik davranışları veya psikiyatrik hastalıkları (örneğin; şizofreni ve akut psikoz) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Akut intermitan porfiri hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Nöbet geçiren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hipertiroidizmi olan hastalarda veya tiroid replasman tedavisi gören hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (hipertansiyon ve taşikardi riskinde artış).

Pulmoner veya üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (ketamin öğürme refleksini sensitize ederek, potansiyel olarak larengospazma neden olabilir).

İntrakraniyal kitle lezyonları, kafa travması veya hidrosefalisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

### **Uyanma reaksiyonları:**

Hastaların yaklaşık %12'sinde uyanma reaksiyonlarının meydana geldiği unutulmamalıdır. Psikolojik belirtilerin şiddeti hafif rüya benzeri durumlar, gerçek benzeri hayaller, halüsinasyonlar, kabuslar ve uyanma deliryumu (çoğu kez dissosiyatif veya dalgalanan duygudurumundan oluşur) arasında değişir. Bazen bu durumlara konfüzyon, heyecan ve az sayıda hastanın hoş olmayan tecrübe olarak hatırlayacakları mantıksız davranışlar eşlik eder (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Genellikle bu durumun süresi bir kaç saatten fazla değildir, buna rağmen bir kaç vakada ameliyattan sonra 24 saate kadar nüksler meydana gelmiştir. Ketamin kullanımı sonucu oluşan hiçbir kalıcı psikolojik etki bilinmemektedir.

Bu uyanma fenomenlerinin insidansı genç (15 yaş ve altı) ve yaşlı (65 yaş üstü) hastalarda en düşüktür. Hatta ilaç intramüsküler verildiğinde daha nadir oluşur ve kazanılmış tecrübeyle insidans düşer.

Uyanma sırasındaki psikolojik belirtilerin insidansı, özellikle rüya benzeri durumların gözlemi ve uyanma deliryumu, anestezinin başlatılması ve devam ettirilmesinde ketaminin önerilen daha düşük dozlarının intravenöz uygulanan diazepam ile birlikte kullanımı ile azaltılabilir. Hatta uyanma döneminde eğer hastaya yapılan sözlü ve dokunma uyarıları minimuma indirilirse bu reaksiyonların insidansı azalabilir. Bu durum hayati işaretleri izlemeye engel olmaz. Şiddetli bir uyanma reaksiyonunu sonlandırma durumunda düşük hipnotik dozda kısa etki süreli ya da çok kısa etki süreli bir barbiturata ihtiyaç duyulabilir.

Ketamin ayakta tedavi gören hastaya uygulandığında; hasta anesteziden tamamen çıkıp uyanana kadar gözlem altında tutulmalı ve sonrasında sorumlu yetişkin bir kişi eşliğinde bulundurulmalıdır.

### **Kardiyovasküler:**

Miyokardiyal oksijen tüketimindeki anlamlı artış nedeniyle hipovolemi, dehidrasyon veya kardiyak hastalıklar, özellikle de koroner arter hastalığı (örneğin; konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs) olan hastalarda ketamin dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca, ketamin hafif ila orta derece hipertansiyonu veya taşiaritmisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hipertansiyon ve kalp yetmezliği olan hastalarda, işlem sırasında kalp fonksiyonları sürekli izlenmelidir.

Kan basıncındaki artış enjeksiyonu takiben kısa sürede başlar ve birkaç dakika içinde maksimuma ulaşarak, genellikle enjeksiyonu takiben 15 dakika içinde anestezi öncesi değerlere döner. Klinik çalışmalarda kan basıncı median pik yükselişi, anestezi öncesi değerlerinin yüzde 20 ila 25'i arasında değişmektedir. Hastanın durumuna bağlı olarak, kan basıncındaki bu yükseliş yarar veya advers reaksiyon olarak değerlendirilebilir.

#### **Uzun süreli kullanım**

Uzun süreli ketamin kullanan hastalarda hemorajik sistit dahil, sistit vakaları rapor edilmiştir (bu advers reaksiyon, uzun süre ketamin tedavisi alan hastalarda bir ay ila birkaç yıl arasında değişen sürelerde görülmüştür). Ketaminin uzun süreli kullanımı önerilmemektedir.

#### **İlaç kötüye kullanımı ve bağımlılık**

Ketamin, kötüye kullanılan bir ilaç olarak bildirilmiştir. Bildirilene göre ketamin geçmişi anımsama, halüsinasyonlar, disfori, anksiyete, uykusuzluk ya da disoryantasyonu içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan çeşitli semptomlar meydana getirmektedir. Ayrıca hemorajik sistit dahil, sistit vakaları da rapor edilmiştir. Hikayesinde ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı bulunan kişilerde ketamin bağımlılığı ve toleransı gelişebilir. Ketamin dikkatle reçetelenmeli ve uygulanmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Ketamin ile birlikte barbitüratlar ve/veya narkotikler kullanıldığında hastanın uyanma dönemi uzayabilir.

KETALAR, çökelti oluşumundan dolayı barbitüratlar ve diazepam ile kimyasal olarak geçimsizdir. Dolayısıyla bunlar aynı şırıngada veya infüzyon sıvısında karıştırılmamalıdır. Ketamin, atraküryum ve tuboküarinin nöromüsküler blokör etkilerini (apne ile solunum depresyonu dahil) güçlendirebilir.

Ketamin ile halojenli anesteziklerin eşzamanlı kullanımı ketaminin eliminasyon yarılanma ömrünü uzatabilir ve anesteziden uyanmayı geciktirebilir. Ketaminin (özellikle de yüksek dozlarda veya hızla uygulandığında) halojenli anestezikler ile eşzamanlı kullanımı bradikardi, hipotansiyon veya azalmış kalp debisi gelişimi riskini artırabilir.

Ketaminin diğer santral sinir sistemi (SSS) baskılayıcı ilaçlar (örneğin; etanol, fenotiyazinler, sedatif H1-blokörleri ve iskelet kası gevşeticileri) ile kullanımı SSS depresyonunu güçlendirebilir ve/veya solunum depresyonu gelişimi riskini artırabilir. Diğer anksiyolitikler, sedatifler ve hipnotiklerin eşzamanlı uygulanması sırasında ketamin dozlarının azaltılması gerekebilir. Ketamin, yeterli solunum değişimi sağlandığında, klinik olarak sıklıkla kullanılan genel ve lokal anestezik ajanlarla geçimlidir.

Ketaminin tiyopentalin hipnotik etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir.

Tiroid hormonları alan hastalarda ketamin uygulandığında hipertansiyon ve taşikardi gelişimi riski artmaktadır.

Antihipertansif ilaçlar ve ketaminin eşzamanlı uygulanması hipotansiyon gelişimi riskini artırır.

Ketamin ve teofilin eşzamanlı uygulandığında, nöbet eşiğinde klinik olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu ilaçların eşzamanlı uygulanması sırasında, öngörülemeyen ekstansör tipte nöbetler bildirilmiştir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ketaminin gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

KETALAR gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### Gebelik dönemi

KETALAR plasentayı geçer. Bu, gebelikte cerrahi obstetrik işlemler sırasında akılda tutulmalıdır. Gebelikte, normal doğum ve sezaryen ile doğum ameliyatları dışında ketamin uygulamasının yapıldığı kontrollü klinik çalışmalar mevcut değildir.

Gebelikte kullanım güvenliliği kanıtlanmamıştır ve gebelerde kullanımı önerilmez.

##### Laktasyon dönemi

Ketaminin laktasyonda kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır ve kullanımı önerilmez.

##### Üreme yeteneği/Fertilite

Veri mevcut değildir.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, anestezi sonrasındaki 24 saat içinde (kullanılan ketamin dozuna ve kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak bu süre daha uzun olabilir) tehlikeli aktivitelerle meşgul olmamaları, araç ve tehlikeli makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Uygun olduğu şekilde, özellikle de erken taburcu olmanın mümkün olduğu durumlarda, anestezinin uygulanması sırasında kullanılan ketamin ve diğer ilaçların etkilerinin devamı süresi dikkate alınmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olayların sıklığı aşağıdaki sıralamaya göre listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Organ Sınıfı	Sistem	Sıklık	İstenmeyen etkiler
Bağışıklık Bozuklukları	Sistemi	Seyrek	Anafilaktik reaksiyonlar*
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları		Yaygın olmayan	Anoreksi
Psikiyatrik Bozukluklar		Yaygın	Halüsinasyon, anormal rüyalar, kabus, konfüzyon, ajitasyon, anormal davranışlar
		Yaygın olmayan	Anksiyete
		Seyrek	Deliryum*, geçmişe dönüş (flashback)*, disfori*, insomnia, dezoryantasyon*



Sinir Sistemi Bozuklukları	Yaygın	Nistagmus, hipertoni, tonik ve klonik hareketler
Göz Bozuklukları	Yaygın	Diplopi
	Bilinmiyor	İntraoküler basınç artışı
Kardiyak Bozukluklar	Yaygın	Kan basıncı artışı, kalp atım hızında artış
	Yaygın olmayan	Bradikardi, aritmi
Vasküler Bozukluklar	Yaygın olmayan	Hipotansiyon
Solunum, Göğüs ve Mediastinal Bozukluklar	Yaygın	Solunum hızında artma
	Yaygın olmayan	Solunum depresyonu, laringospazm
	Seyrek	Obstrüktif havayolu bozukluğu*, apne*
Gasrointestinal Sistem Bozuklukları	Yaygın	Bulantı, kusma
	Seyrek	Tükürük hipersekresyonu*
Hepatobilier Bozukluklar	Bilinmiyor	Karaciğer fonsiyon teslerinde anormallik
Deri ve Deri Altı Doku Bozuklukları	Yaygın	Eritem, morbiliform döküntü
Böbrek ve İdrar Yolu Bozuklukları	Seyrek	Sistit*, hemorajik sistit*
Genel ve Uygulama Bölgesine İlişkin Bozukluklar	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık

\*Advers olay sıklığı, pazarlama sonrası güvenlilik verileri ile belirlenmiştir

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ketaminin yüksek dozda ya da hızla uygulanması sonucu solunum depresyonu oluşabilir. Bu gibi durumlarda destekleyici ventilasyon kullanılmalıdır. Yeterli kan oksijen saturasyonunu ve karbondioksit eliminasyonunu koruyacak olan solunumun mekanik olarak desteklenmesi analeptiklerin uygulanmasına tercih edilir.

KETALAR'ın güvenlilik marjı geniştir; birden fazla istem dışı aşırı doz KETALAR uygulaması (genellikle gereken miktarın 10 katına kadar), uzamış ancak tam uyanma ile sonuçlanmıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anestezikler- Diğer intravenöz anestezikler  
ATC kodu: N01AX03

Ketamin barbitürat türevi olmayan bir anesteziktir. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyona uygun, hafif asidik (pH 3,5-5,5) steril bir solüsyon şeklinde formüle edilmiştir. Koruyucu olarak benzetonyum klorür içerir.

Ketamin intravenöz ve intramüsküler kullanım için belli farmakolojik etkisi olan hızlı etkili bir genel anesteziktir. Ketamin hidroklorür katalepsi, amnezi ve uyanma döneminde de süregelen olabilen derin analjezi ile karakterize olan dissosiyatif anestezi sağlar. Normal

yutak-gırtlak refleksleri ve normal ya da hafif artmış iskelet kas tonusu ile karakterize bir anestezi hali meydana getirir. Kalp ve solunum sisteminde hafif uyarılma ve arasıra solunum depresyonu oluşur.

### **Etki mekanizması:**

Ketamin, sedasyon, hareketsizlik, amnezi ve belirgin analjeziye neden olur.

Ketamin, somastatik duyu blokajı yapmadan önce beyindeki asosiyasyon yollarını selektif olarak bloke ettiğinden, sağladığı anestezi durumuna ‘disosiyasyon anestezisi’ adı verilmiştir. Ketamin, daha eski serebral merkezleri ve yolları (retiküler aktive edici sistem ve limbik sistem) belirgin bir şekilde etkilemeden önce selektif olarak talamo-neokortikal sistemi deprese eder. Ketaminin etkilerini açıklamak için çeşitli teoriler önerilmiştir. Bunlar arasında, santral sinir sisteminde (SSS) N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanma, santral ve spinal bölgelerde opiat reseptörleri ile etkileşim ve norepinefrin, serotonin ve muskarinik kolinerjik reseptörler ile etkileşim yer almaktadır. NMDA reseptörleri üzerindeki etki ketaminin hem analjezik hem de psikiyatrik (psikoz) etkilerinden sorumlu olabilir. Ketamin taşikardi, hipotansiyon, miyokardiyal ve serebral oksijen tüketiminde artış, artmış serebral kan akımı ve artmış intrakraniyal ve intraoküler basınca yol açan semptomimetik aktiviteye sahiptir. Ketamin ayrıca güçlü bir bronkodilatördür. Ketamin uygulamasını takiben gözlenen klinik etkiler arasında, artmış kan basıncı, artmış kas tonusu (katatoniye benzeyebilir), gözlerin açılması (genellikle nistagmus eşlik eder) ve artmış miyokardiyal oksijen tüketimi bulunmaktadır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Enjeksiyondan kısa bir süre sonra kan basıncında yükselme başlar, bir kaç dakika içinde maksimuma ulaşır ve genellikle enjeksiyondan 15 dakika sonra anestezi öncesi değerlere döner.

Genel olarak; anestezinin indüklenmesinden kısa bir süre sonra sistolik ve diastolik kan basıncı anestezi öncesi seviyelerinin %10 ile %50 oranında üzerine çıkar, fakat bireysel olarak yükselme daha fazla ve uzun olabilir.

### Emilim:

Ketamin, parenteral uygulamayı takiben hızla emilir.

### Dağılım:

Ketamin plasentayı kolayca geçer ve yüksek oranda perfüze olduğu dokulara (örneğin, kalp, akciğer ve beyin), ardından kas ve periferik dokulara ve daha sonra yağlara hızla dağılır. Dağılım fazı yaklaşık 45 dakika sürer, yarılanma ömrü ise 10 ila 15 dakikadır ve klinik olarak ilacın anestezi etkisine karşılık gelir.

Dozun verilmesinden 1 saat sonra ölçülen doruk plazma seviyeleri ortalama 0.75 µg/ml ve beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri yaklaşık 0.2 µg/ml’dir.

### Biyotransformasyon:

Hayvan çalışmaları ketaminin vücut yağı, karaciğer ve akciğerde oldukça yoğunlaştığını göstermiştir. Biyotransformasyon karaciğerde gerçekleşir. Anestezinin sona ermesi kısmen beyinden diğer dokulara geri dağılım ve kısmen metabolizma ile gerçekleşir.

Ketaminin sikloheksanon halkası N-demetilasyon (sitokrom P 450 sistemi ile) ve hidroksilasyona uğrar ve suda çözünen konjugatları halinde idrarla atılır. Ayrıca bir oksidasyona da uğrar. Konjuge olmayan N-dimetil metaboliti ketaminine göre daha az potenttir. Konjuge olmayan dimetil sikloheksanon türevi ise ketaminine göre çok daha az potenttir.

### Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 saattir ve atılım, genellikle konjüge metabolitler yoluyla renal yoldan olur.

İnsanlarla yapılan çalışmalarda; verilen dozun ortalama %91'i idrarda, %3'ü feçeste saptanmıştır.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Veri mevcut değildir.

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

Klinik öncesi güvenilirlik verileri, reçete edenler için önemli olabilecek herhangi bir ek bilgi içermemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Benzetonyum klorür

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Barbitüratlarla ketamin kimyasal yönden geçimsiz olup, birlikte kullanıldıklarında çökelti meydana getirdiklerinden enjeksiyon sırasında aynı enjektör kullanılmamalıdır.

Eğer ketamin dozu diazepam ile destekleniyorsa iki ilaç ayrı verilmelidir. Ketamin ve diazepamı aynı enjektör veya infüzyon şişesinde karıştırmayınız.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

15-30°C arasında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

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

USP Tip I bal renkli cam flakon şişede, butil lastik tapa ve flip-off alüminyum kapaklı 10 mL'lik flakon.

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

Tek kullanım içindir. Her operasyon sonrası kullanılmamış olan ürün atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.

34347 Ortaköy-İSTANBUL

Tel : 0 212 310 70 00

Faks : 0 212 310 70 58

**8. RUHSAT NUMARASI**

181/81

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

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 15.10.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**