

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEVOFLURANE-BAXTER inhalasyon için uçucu çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir 250 mL SEVOFLURANE-BAXTER inhalasyon için uçucu çözelti, 250 mL sevofluran içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çözelti.

Berrak, renksiz, keskin kokulu olmayan çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SEVOFLURANE-BAXTER, 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, SEVOFLURANE-BAXTER, özel olarak Sevofluran için kalibre edilmiş vaporizatörlerle uygulanmalıdır.

##### 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, SEVOFLURANE-BAXTER 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. Pedyatrik ve yetişkin hastalar için yaşa göre MAK (minimum alveoler konsantrasyon) değerleri**

Hasta yaşı (yıl)	Oksijendeki Sevofluran miktarı	%65 N <sub>2</sub> O / %35 O <sub>2</sub> 'deki Sevofluran miktarı
0 -1 ay*	%3.3	
1 - < 6 ay	%3.0	
6 ay - < 3 yıl	%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 terminde 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.

### Anesteziiden Çıkma

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

### **Uygulama şekli:**

İnhalasyon yoluyla uygulanır.

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

#### **Böbrek /Karaciğer yetmezliği:**

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

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

### **Pedyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi açısından yukarıda anlatılan dışında ek bir bilgi bulunmamaktadır.

#### **Geriatrik 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**

SEVOFLURANE-BAXTER veya diğer halojenli ajanlara duyarlı olduğu bilinen hastalar ve malign hipertermiye bilinen veya şüpheli genetik duyarlılığı olan hastalarda SEVOFLURANE-BAXTER kullanılmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Anestezi düzeyleri kolayca ve hızlı bir şekilde değişebildiği için sadece kalibre edilmiş vaporizatörler kullanılmalıdır. Anestezi düzeyleri derinleştikçe hipotansiyon ve solunum depresyonu artar.

Anestezinin idamesi esnasında, SEVOFLURANE-BAXTER konsantrasyonunun arttırılmasıyla kan basıncında doza bağlı azalmalar oluşur. Kan basıncındaki aşırı azalma, anestezinin derinliğine bağlı olabilir ve bu tür durumlar solunan SEVOFLURANE-BAXTER konsantrasyonları azaltılarak düzeltilebilir.

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

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

SEVOFLURANE-BAXTER 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.

Diğer anesteziyle de olduğu gibi uygulamayı takip eden birkaç gün süresince duyu durum hallerinde küçük değişikliklere yol açabilir. Hastalar zihinsel uyanıklık gerektiren, örneğin motorlu araç veya tehlikeli makina kullanımı gibi, aktivitelerdeki performanslarının genel anesteziden sonra bir süre daha etkilenebileceği konusunda bilgilendirilmelidirler.

#### **Malign Hipertermi:**

Duyarlı kişilerde, SEVOFLURANE-BAXTER dahil güçlü inhalasyon anesteziyle, yüksek oksijen gereksinimine neden olan, iskelet kasındaki bir hipermetabolik olayı tetikleyebilir ve bu klinik sendrom malign hipertermi olarak bilinir. Klinik çalışmalarda bir malign hipertermi vakası rapor edilmiştir. Genetik olarak yatkınlığı olan domuzlarda sevofluran malign hipertermi'yi indüklemiştir. Bu klinik sendrom hiperkapni ile belirti

verir ve kas rijiditesi, taşikardi, takipne, siyanoz, aritmiler ve/veya stabil olmayan kan basıncı gibi spesifik olmayan belirtileri de içerebilir. Spesifik olmayan bu belirtiler hafif anestezi, akut hipoksi, hipokapni ve hipovolemi sırasında da görülebilir.

Malign hipertermi tedavisi, tetikleyen ajanların (örneğin SEVOFLURANE-BAXTER) kesilmesini, intravenöz dantrolen sodyum uygulanmasını ve destekleyici tedavi uygulanmasını içerir. Böbrek yetmezliği daha geç ortaya çıkabilir, bu nedenle idrar çıkışı mümkün ise uzun süre izlenmelidir.

İnhale anestezi ajanlarının kullanımı çocuklarda postoperatif dönemde çok nadir olarak, kardiyak aritmiler ve ölüm ile sonuçlanan serum potasyum düzeylerinin 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 belirtisi veya semptomlarını sergilememiştir. Hiperkalemi ve dirençli aritmileri tedavi etmek için erken ve kuvvetli müdahale ve daha sonra latent nöromusküler hastalık için değerlendirme önerilmektedir.

#### Böbrek Bozukluğu:

Klinik çalışma yapılan, böbrek yetersizliği olan hastaların (başlangıç serum kreatinin değeri 1.5 mg/dL'den (133 µmol/litre) fazla olan) sayısı az olduğundan, bu grupta SEVOFLURANE-BAXTER uygulamasının güvenliliği henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Bu nedenle SEVOFLURANE-BAXTER, böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Sinir Sistemi Cerrahisi:

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

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

Kurumuş CO<sub>2</sub> absorbanı ile (özellikle potasyum hidroksit içerenler; örn. Baralyme®) birlikte SEVOFLURANE-BAXTER kullanımı sırasında nadiren anestezi makinasında aşırı ısı, duman ve/veya spontan yanma olayları bildirilmiştir. Vaporizatörle karşılaştırıldığında solunan SEVOFLURANE-BAXTER 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, SEVOFLURANE-BAXTER degradasyonunda artış ve degradasyon ürünlerinin oluşması mümkündür. Deneysel bir anestezi makinesinin solunum devresinde kuru CO<sub>2</sub> absorbanları kullanılarak uzun süreyle (≥2 saat) maksimum SEVOFLURANE-BAXTER 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 uç deneysel modelde gözlemlenen degranların klinik ile ilişkisi bilinmemektedir.

Yinelenen sevofluran maruziyeti ile deneyim çok sınırlıdır. Ancak, ilk ve sonraki maruziyetler arasında advers olaylarda belirgin farklılıklar yoktur.

Bir klinisyen CO<sub>2</sub> absorbanının kurduğundan kuşkulandığında, bu absorban SEVOFLURANE-BAXTER 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.

SEVOFLURANE-BAXTER CO<sub>2</sub> absorbanları ile direkt temas ettiğinde düşük miktarlarda Bileşik A (pentafloroizopropenil florometil eter [PIFE]) ve eser miktarlarda Bileşik B (pentaflorometoksi izopropil florometil eter [PMFE]) oluşturur. Bileşik A düzeyleri; tüp sıcaklığındaki artış, anestezi konsantrasyonundaki artış, gaz akış hızındaki azalma ve soda lime'den daha çok Baralyme® kullanılması ile artar.

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

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

SEVOFLURANE-BAXTER'in, cerrahide yaygın olarak kullanılan santral sinir sistemi ajanları, otonom sinir sistemi ilaçları, düz kas gevşeticileri, aminoglikozidler dahil anti-infeksiyon 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.

**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.

**Nitroz oksit:**

Diğer halojenli volatil anesteziiklerle olduğu gibi sevofluran MAK'ı nitroz oksit ile beraber uygulandığında azalır. MAK karşılığı yaklaşık olarak erişkinlerde %50 ve çocuklarda %25 azalır.

**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.

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

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

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

Sevofluran metabolizması sitokrom P450 (CYP)2E1'in bilinen indükleyicileri (örn. izoniyazid ve alkol) ile artabilir fakat barbitüratlar tarafından indüklenmez.

#### **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**

Hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Bundan dolayı SEVOFLURANE-BAXTER, hamilelerde ancak yarar zarar oranı değerlendirilerek kullanılmalıdır.

Artan iskelet değişiklikleri ile birlikte azalan fetal vücut ağırlığı sıçanlarda sadece maternal toksik konsantrasyonlarda belirlenmiştir. Tavşanlarda advers fetal etki gözlenmemiştir. SEVOFLURANE-BAXTER teratojenik değildir.

Sezaryendeki bir çalışma dışında gebe kadınlarda (doğum ve doğum eylemi öncesi dahil) başka çalışmalar yoktur. Sezaryendeki deneyim az sayıda hastada yapılan tek bir çalışma ile sınırlıdır. Bir klinik çalışmada SEVOFLURANE-BAXTER sezaryen sırasında

anestezi için kullanıldığında anne ve bebekleri için güvenlik gösterilmiştir. SEVOFLURANE-BAXTER güvenliliği doğum eylemi öncesi ve vajinal doğum için gösterilmemiştir.

#### **Laktasyon Dönemi**

SEVOFLURANE-BAXTER'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle SEVOFLURANE-BAXTER emziren kadınlara dikkatle uygulanmalıdır.

#### **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 makina kullanmak gibi zihinsel uyanıklık gerektiren aktivitelerin uygulanmasının, genel anestezi sonrası bir müddet bozulabileceği konusunda uyarılmalıdır. Hastalar SEVOFLURANE-BAXTER anesteziinden sonra uygun bir süre araba kullanmamalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Tüm güçlü inhalasyon anestezikleri gibi, SEVOFLURANE-BAXTER 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.

SEVOFLURANE-BAXTER hastalarındaki advers etkilerin tipi, şiddeti ve sıklığı referans ilaç alan hastalardaki yan etkilere yakındır.

SEVOFLURANE-BAXTER ile ilişkili olan advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda vücut sistemi ve sıklık olarak verilmiştir. Sıklık kategorileri şu şekildedir; 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).

SEVOFLURANE-BAXTER ile bağlantısı muhtemel çok yaygın ( $\geq \%10$ ) bildirilen yan etkiler, genel olarak:

#### **Kardiyak hastalıklar**

Çok yaygın: Hipotansiyon

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Artmış öksürük

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Erişkin hastalardaki çok yaygın ( $\geq$  %10) yan etkiler:

**Kardiyak hastalıklar**

Çok yaygın: Hipotansiyon

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaşlı hastalardaki çok yaygın ( $\geq$  %10) yan etkiler:

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

**Kardiyak hastalıklar**

Çok yaygın: Hipotansiyon, bradikardi

Pediyatrik hastalardaki çok yaygın ( $\geq$  %10) yan etkiler:

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Ajitasyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Artmış öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Sevofluran ile bağlantısı muhtemel yaygın (1-<%10) bildirilen yan etkiler, genel olarak:

**Sinir sistemi hastalıklar**

Yaygın: Ajitasyon, somnolans (uykuya meyil), baş dönmesi

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Bradikardi, hipertansiyon, taşikardi

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Solunum bozukluğu

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Artmış salivasyon

**Hepatobilier sistem hastalıkları**

Yaygın: Artmış SGOT

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Larengismus

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**



Yaygın: Titreme, ateş, baş ağrısı, hipotermi

Klinik çalışmalar sırasında oluşan nadir advers etkiler (<%1.0), genel olarak:

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökositoz, lökopeni

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Konfüzyon

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Aritmi, hipoksi, ventriküler ekstrasistol, supraventriküler ekstrasistol, atriyal fibrilasyon, tam AV (atriyoventriküler) blok, bigemini

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Apne, astım

**Hepatobilier sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artmış SGPT, Artmış LDH, artmış kreatinin

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, glikozüri

Akut böbrek bozukluğu çok seyrek olarak rapor edilmiştir.

SEVOFLURANE-BAXTER uygulamasından sonra özellikle çocuklarda son derece seyrek olarak konvülsiyonlar oluşur.

Çok seyrek pulmoner ödem raporları bulunmaktadır.

5560 hasta/gönüllü içeren Klinik Programda 17 ölüm (9 sevofluran, 8 isofluran) rapor edilmiştir. Bütün ölümlerin bilinmeyen bir nedenden olduğu veya çalışma ilacı ile ilişkilerinin olmadığı düşünülmektedir.

**Pazarlama sonrası deneyim**

Nadiren post-operatif hepatit vakaları rapor edilmiştir.

Ek olarak, karaciğer bozukluğu ve sevofluranı da içeren güçlü uçucu anestezi ajan kullanımıyla ilişkili karaciğer nekrozunun nadir pazarlama sonrası raporları bulunmaktadır. Fakat, sevofluranın bu olaylarla gerçek insidansı ve ilgisi kesinlik kazanmamıştır.

Diğer anestezi ajanlarla olduğu gibi:

- Anestezi indüksiyonu için SEVOFLURANE-BAXTER uygulanan çocuklarda, sevofluranla ilişkisi kesin olmayan, spontan rezolüsyonla sonuçlanan distonik hareket vakaları rapor edilmiştir.
- Çok seyrek durumlarda SEVOFLURANE-BAXTER alımını takip eden nöbet-benzeri aktiviteler oluşabilir. Rapor edilen olaylar kısa sürelidir ve anesteziden çıkma sırasında veya postoperatif dönemde hiçbir anormallik belirtisi yoktur.

- Malign hipertermi (bkz. Bölüm 4.4) ve kızartı, ürtiker, kaşıntı, bronkospazm, anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar gibi alerjik reaksiyonların seyrek olayları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

#### Laboratuvar bulguları:

Glukoz ve alyuvarlarda, diğer anestezi ajanlarının da kullanımında görüldüğü gibi, geçici artışlar olabilir.

SEVOFLURANE-BAXTER ile anestezi sırasında ve sonrasında, serum inorganik flor düzeylerinde geçici artışlar görülebilir. İnorganik flor konsantrasyonu, genellikle sevofluran anestezisinin bitiminden sonraki iki saat içinde pik yapar ve 48 saat içinde preoperatif düzeylere düşer. Klinik çalışmalarda, yüksek flor konsantrasyonları böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olmamıştır.

SEVOFLURANE-BAXTER ve referans ajanlar ile karaciğer fonksiyon testlerinde geçici değişikliklerin rapor edildiği vakalara rastlanmıştır.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımında şu önlemler alınmalıdır: SEVOFLURANE-BAXTER 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

SEVOFLURANE-BAXTER'in solunan konsantrasyonundaki değişiklikleri takiben, anestezi derinliği hızlıca değişir. İnsanı da içeren çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalar sevofluranın hızlı etki gösteren ve irritasyon yapmayan bir ajan olduğunu göstermiştir. Uygulama, inhalasyon yoluyla induksiyon sırasında, rahat ve hızlı bir bilinç kaybı ve anestezinin kesilmesi sonrasında hızlı bir uyanma ile ilişkilendirilmiştir.

**Kardiyovasküler etkileri:**

Diğer bütün 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 CO<sub>2</sub> hassasiyetini korumuştur. Artmış intrakraniyal basıncı olan hastalarda sevofluran güvenliliği araştırılmamıştır. Intrakraniyal basıncı

yükselme riskinde olan hastalarda sevofluran dikkatli bir şekilde intrakraniyal basıncı düşürücü önlemlerle (hiperventilasyon gibi) uygulanmalıdır.

İndüksiyon, trakeobronşiyal sistemde aşırı sekresyon bulgusu ve santral sinir sistemi stimülasyonu olmadan minimum eksitasyon veya üst solunum yolu iritasyon belirtileri ile gerçekleştirilir. Maske indüksiyonu uygulanan pediyatrik çalışmalarda sevofluran ile öksürük insidansı halotan ile olandan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşüktür.

Hem köpeklerde hem de insanlarda, sevofluranın epinefrin ile başlayan aritmojenik eşiği isofluranınki ile yakındı ve halotanınkinden büyüktü. Köpeklerdeki çalışmalar sevofluranın kollateral miyokardiyal perfüzyonu azaltmadığını göstermiştir. Klinik çalışmalarda, miyokardiyal iskemi riski taşıyan hastalardaki miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal infarksiyon insidansı, sevofluran ve isofluran arasında benzerdi.

Hayvan çalışmaları, sevofluran ile bölgesel kan akışının (örn: karaciğer, böbrek dolaşımı, serebral dolaşım) sürdürüldüğünü göstermiştir. Hem hayvan hem de klinik çalışmalarda, nörohemodinamiklerdeki (intrakraniyal basınç, serebral kan akışı/kan akış hızı, oksijenin serebral metabolik oranı ve serebral perfüzyon basıncı) değişimler sevofluran ve izofluran arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. Sevofluranın İKB (intrakraniyal basınç) üzerinde çok az etkisi vardır ve CO<sub>2</sub> hassasiyetini korur.

Sevofluran uzun süre anesteziye maruziyetten sonra bile, ortalama olarak 9 saate kadar, böbreğin idrarı konsantrasyonunu etme yeteneğini etkilemez.

**Minimum Alveoler Konsantrasyon:**

Minimum Alveoler Konsantrasyonu (MAK) cilt insizyonunun tekil uyarının cevabına, test edilen popülasyonun %50'sinin girmediği konsantrasyondur. Sevofluranın değişik yaş gruplarındaki MAK karşılıkları için 'Pozoloji ve Uygulama Şekli'ne bakınız. Oksijendeki sevofluranın MAK'ı 40 yaşındaki bir erişkin için %2.05 olarak belirlenmiştir. Diğer halojenli ajanlar ile olduğu gibi MAK, yaş ve nitroz oksit ilavesi ile azalır.

**Klinik Etkililik ve Güvenlilik Çalışmaları:**

**Etkililik:**

Sevofluran ile, pediyatrik ve erişkin hastalarda anestezi ajanı olarak kullanıldığı çok sayıda klinik çalışma yürütülmüştür. Sonuçlar sevofluranın kolay ve hızlı anestezi indüksiyonu ve aynı zamanda anesteziiden hızlı çıkış sağladığını göstermiştir. Sevofluran, anesteziiden çıkma, emre tepki ve oryantasyon gibi iyileşme durumlarında karşılaştırıldığı referans ürünlere göre hızlı indüksiyon zamanıyla ilişkilendirilmiştir.

**Erişkin Anestezisi:**

*Maske indüksiyonu*

Maske indüksiyonunun uygulandığı erişkin çalışmaları, sevofluranın kolay ve hızlı anestezi indüksiyonu göstermiştir.

*İdame*

3591 erişkin hastanın (2022 sevofluran, 1196 isofluran, 111 enfluran, 262 propofol) dahil olduğu 3 ayaktan hasta ve 25 yatan hasta çalışmasında sevofluran anestezinin idamesi için etkili bir ajan olarak gösterilmiştir. Sevofluranın nöroşirürjide, sezaryen uygulamalarında, koroner arter bypass (KAB) geçiren hastalarda ve kalp hastalığı

olmayıp miyokardiyal iskemi riski taşıyan hastalarda kullanım için uygun bir ajan olduğu kanıtlanmıştır.

#### Pediyatrik Anestezi:

1498 pediyatrik hastanın (837 sevofluran, 661 halotan) dahil olduğu 2 ayaktan hasta ve 3 yatan hasta çalışmasında sevofluran anestezinin indüksiyonu ve idamesi için etkili bir ajan olarak gösterilmiştir.

#### Maske indüksiyonu

Maske indüksiyonunun uygulandığı pediyatrik çalışmalarda, sevofluran ile olan indüksiyon zamanı halotan ile olandan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha kısa ve öksürme insidansı istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşüktür.

#### Güvenlilik:

Geniş çeşitlilikteki hasta popülasyonundaki (çocuklar, erişkinler, yaşlılar, böbrek bozukluğu olanlar, karaciğer bozukluğu olanlar, obezler, kardiyak by-pass ameliyatı olan hastalar, aminoglikozitler veya metabolik indükleyiciler ile tedavi edilen hastalar, tekrarlanan ameliyatlara maruz kalan hastalar, 6 saatten fazla süren ameliyat geçiren hastalar) klinik çalışmalar, laboratuvar parametrelerinin (örn: SGPT, SGOT, alkalin fosfataz, total bilirubin, serum kreatinin, BUN) değerlendirme sonuçları, aynı zamanda karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili yan etkilerinin araştırmacı-raporlama sıklığı, sevofluranın hem karaciğer ve böbrek üzerinde klinik olarak önemli ölçüde etkisi olmadığını hem de önceden var olan böbrek veya karaciğer rahatsızlığını şiddetlendirmedeğini göstermiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda, herhangi bir klinik kimyasal parametrede değişim gösteren hasta oranındaki referans ajanlar ve sevofluran arasında istatistiksel olarak önemli farklar olmadığını göstermiştir.

Bu böbrek fonksiyonu üzerindeki etki sevofluran ve referans ilaçlar arasında, anestezi tüpünün tipleri arasında, akış hızı boyunca ve inorganik florür konsantrasyonları <sup>3</sup> 50mm olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırılabilir.

Böbrek bozukluğunun insidansı karşılaştırmalı çalışmalarda sevofluran (%0.17) ve referans ürünler (%0.22; isofluran, halotan, enfluran, propofol) için <%1 idi. Bu kapsamlı insidans genel bir cerrahi popülasyonla uyumludur. Tüm vakalarda böbrek disfonksiyonu için alternatif bir neden veya nedensel bir açıklama mevcuttur.

#### Karaciğer Bozukluğu:

Sevofluran, karaciğer fonksiyon bozukluğu, Child-Pugh Sınıf A ve B olan hastalarda anestezinin idamesi için primer ajan olarak kullanıldığında etkili ve iyi tolere edilebilirdir. Sevofluran, var olan karaciğer bozukluğunu alevlendirmez.

#### Böbrek Bozukluğu:

Sevofluran, böbrek bozukluğu olan hastalarda başlangıç serum kreatinin  $\geq 1.5$  mg/dl (130  $\mu$ mol/l) ile değerlendirilmiştir. Serum kreatinin konsantrasyonlarındaki değişiklik insidansı ve büyüklüğüne dayanarak sevofluran böbrek fonksiyonunu daha fazla kötüleştirmemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

### Genel özellikler

Florür iyonu:

Florür iyonunun konsantrasyonları anestezinin süresinden, uygulanan sevofluran konsantrasyonundan ve anestezik gaz karışımının bileşiminden etkilenir.

Sevofluranın deflorinasyonu barbitüratlar tarafından indüklenmez.

Klinik Programda inorganik florür konsantrasyonları için değerlendirilen erişkinlerin yaklaşık %7'si 50  $\mu$ M'dan daha fazla konsantrasyon göstermiştir. Bu kişilerin hiçbirinde böbrek fonksiyonu üzerine klinik olarak belirgin bir etki gözlenmemiştir.

#### Çözünürlük:

Sevofluranın kandaki düşük çözünürlüğü, indüksiyonun ardından alveoler konsantrasyonların hızla artması ve solunan ajanın kesilmesinden sonra da hızla azalması gerektiğini düşündürür. Bu durum solunan ve *end-tidal* konsantrasyonların ( $F_I$  ve  $F_A$ ) ölçüldüğü bir klinik çalışmada konfirme edilmiştir. Sevofluranın 30 dakikadaki  $F_A / F_I$  (wash-in) değeri 0.85'dir. 5 dakikadaki  $F_A / F_{AO}$  (wash-out) değeri 0.15'dir.

#### Dağılım:

İlaçların serum ve doku proteinleri üzerinden yer değiştirmesi üzerine sevofluranın etkisi araştırılmamıştır. Diğer florlanmış uçucu anesteziklerin serumdaki ilaçla ve *in vitro* doku proteinleriyle yer değiştirdiği gözlenmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir. Yüksek derecede bağlanan ve az dağılım hacmi olan ilaçları (örn; fenitoin) alan hastalara sevofluran uygulandığında klinik çalışmalar beklenmedik etkiler göstermemiştir.

#### Biyotransformasyon:

Sevofluran metabolizması CYP2E1'in (örn. izoniyazid ve alkol) bilinen indükleyicileri ile artabilir, fakat barbitüratlar tarafından indüklenmez. Sevofluran için başka hiçbir metabolik yol belirlenmemiştir. Trifloroasetik aside metabolize olmayan tek florlanmış uçucu anesteziktir.

#### Eliminasyon:

Sevofluranın hızlı ve yoğun pulmoner eliminasyonu, metabolizma için gerekli anestezik miktarını minimuma indirir. İnsanlarda, absorbe edilen sevofluranın %5'i metabolizmaya uğrar. Sevofluran CYP2E1 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 ( $CMRO_2$ ) izofluran ile görülen analog bir tarzda düşürmektedir. 2.0 MAK'a yaklaşan konsantrasyonlarda  $CMRO_2$ 'de ortalama %50 azalma gözlemlenmiştir. Hayvan çalışmaları sevofluranın serebral kan akımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Hayvanlarda sevofluran elektroensefalografik (EEG) aktiviteyi isoflurana eş güçlü dozlara denk biçimde 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 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 CO<sub>2</sub> absorplayıcısı olarak Soda lime kullanıldığında erişkinlerde ortalama 19 ppm'dir (maksimum 32 ppm).

SEVOFLURANE-BAXTER'in sıçanlarda, farelerde, tavşalarda, köpeklerde ve maymunlarda düşük düzeyde akut toksisitesi vardır. Anestezi indüksiyonu, debelenme, soluma belirtisi veya diğer istenmeyen reaksiyonlar olmadan yumuşak ve hızlıdır. Letal konsantrasyonlara maruz kalanlarda ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Laboratuar hayvanlarında, maruz kalmanın sonucunda herhangi bir spesifik organ toksisitesi veya gelişimsel toksisite görülmemiştir.

Sevoflurana (%1.4) maruz kalma başladıktan sonra 2-3 dakika içinde, Fischer 344 sıçan, 10 saate kadar, anestezi kalmıştır. Sevofluran uygulamasını takiben, fonksiyonel veya morfolojik bozukluklar görülmemiştir.

Bir Segment I üreme çalışmasında, 1.0 MAK'a (%2.2) kadar olan maruziyet konsantrasyonlarında sevofluranın erkek veya kadın üreme yeteneği üzerine belirgin bir etkisi olmamıştır. Sıçanlardaki Segment II ve III çalışmaları sevofluranın, selektif bir gelişimsel zehirli madde olmadığını göstermektedir.

Karsinogenez çalışmaları yapılmamıştır. Ames testinde mutajenik etki rapor edilmemiştir ve kültürlü memeli hücrelerinde kromozomal aberasyonlar indüklenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

SEVOFLURANE-BAXTER 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 kurumması (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 inaktiftir, genotoksik değildir, hızla glukuronize olur, temizlenir ve toksisitesi sevofluran gibidir. Formaldehit normal metabolik süreçlerde mevcuttur. Çok kurumuş absorban 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 absorbanlarla, özellikle potasyum hidroksit (örn. Baralyme®) ile formaldehit, metanol, karbon monoksit, Bileşik A ve muhtemelen bunların degradanlarından bazıları B, C ve D bileşikleri oluşabilir.

### **Lewis Asit Degredasyonu**

En az 300 ppm su Lewis Asit inhibitörü olarak ilave edilmektedir. Başka herhangi bir katkı maddesi veya kimyasal stabilizör kullanılmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

250 mL sevofluran içeren amber renkli şişede.

### **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 Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

SEVOFLURANE-BAXTER, 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 karbonmonoksit oluşturmak üzere kuru karbondioksit absorbanı ile etkileştiği bildirilmiştir. Yine de, tekrar solunum tüplerinde karbonmonoksit oluşum riskini ve artmış karboksihemoglobün 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 şüphelenilirse değiştirilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

**Adı** : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
**Adresi** : Cendere Yolu, Pıral Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL  
**Tel** : (0212) 329 62 00  
**Faks** : (0212) 289 92 75  
**Üretici** : Baxter Healthcare Corporation Puerto Rico, Guayama / Puerto Rico

## 8. RUHSAT NUMARASI

123 / 84

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

---