

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETAX 500 mg/10 mL enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

Ketamin hidroklorür.....576 mg (500 mg ketamin baza eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ketamin, çocuk ve yetişkin hastalarda endikedir.

KETAX teşhis amaçlı girişimlerde ve cerrahi müdahalelerde anestezi için kullanılır.

KETAX'ın intravenöz veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla kullanımı kısa süreli işlemler için uygundur. Ek dozlar veya intravenöz infüzyon yoluyla KETAX daha uzun süreli işlemler için de kullanılabilir.

Eğer kas gevşemesi isteniyorsa bir kas gevşetici de verilmeli ve solunum desteklenmelidir.

KETAX, diğer genel anesteziklerin kullanımından önce anestezinin başlatılmasında (indüksiyon) kullanılabilir.

KETAX ayrıca, diğer anesteziklerin desteklenmesinde kullanılabilir.

KETAX'ın kullanıldığı özel durumlar (aşağıdakilerle sınırlı değildir):

İntramüsküler uygulama tercih edildiğinde,

Yanıklı hastalarda yara debridmanı, ağrılı pansuman ve deri dokusu naklinde ve diğer yüzeysel cerrahi uygulamalarında,

Miyelogram, ventrikulogramlar, pnömoensefalogramlar ve lomber ponksiyon gibi nörodiagnostik işlemlerde,

Göz, kulak, burun ve diş çekimi dahil ağıza yapılan diagnostik ve cerrahi işlemlerde,

Not: Oftalmolojik işlemler sırasında göz hareketi sürebilir.

Eğer mümkünse hayati fonksiyonlarında azalma olan ya da hayati fonksiyonları azalmış zayıf-riskli hastalarda anestezi yapılmasından kaçınılmalıdır.

Kapalı redüksiyon, manipülasyon, femoral çivileme, ampütasyon ve biyopsi gibi ortopedik işlemler,

Sigmoidoskopi ve anüs ve rektumun minör cerrahisi, sünnet ve pilonidal sinüs,

Kardiyak kateterizasyon işlemleri,

Sezaryen ameliyatlarında; kan basıncı yüksekliği olmadığında bir indüksiyon ajanı olarak,

Astımlı hastalarda anestezide bronkospazm gelişme riskini en aza indirmek için veya bronkospazm varlığında anestezinin ertelenemeyeceği durumlardaki anestezide kullanılabilir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

NOT: Tüm dozlar baz ketamin cinsinden verilmektedir.

Yetişkinler, yaşlılar (65 yaş üstü) ve çocuklar:

Yaşlı hastalarda cerrahi işlemlerde, ketamin, tek başına kullanılabilir veya diğer anestezi ajanlarıyla desteklenebilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ameliyat öncesi hazırlıklar:

KETAX midesi boş olmayan hastada tek başına güvenle 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. 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.

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

Etkinin başlangıcı ve devamı:

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

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 anestezi etkisi genellikle 12 ila 25 dakika sürer. Uyanma kademelidir.

A. Anestezi ajanı olarak sadece KETAX:

İntravenöz infüzyon:

KETAX'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 mcg/kg/dk (yaklaşık 1-3 mg/dk) mikro damla infüzyonu kullanılarak sürdürülebilir.

İnfüzyon hızı, hastanın reaksiyonuna ve anesteziyeye 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 2 mg/kg'dır.

Uygulama hızı:

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

Obstetrikte dozaj:

Obstetrikte normal doğum ve sezaryen ameliyatı için, 0,2-1 mg/kg arasında değişen intravenöz dozlar tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.6)

İntramüsküler yol:

İntramüsküler ketamin uygulamasında başlangıç dozu 6,5-13 mg/kg aralığında değişebilir. Şiddetli ağrılı uyarıcı 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.

Obstetrikte dozaj:

Parturyen popülasyonunda intramüsküler enjeksiyon ve ketamin infüzyon idamesi için veriler yetersizdir ve önerilmemektedir. Mevcut veriler Bölüm 5.2'de sunulmuştur.

Anestezinin devamı:

Anestezinin hafiflemesi gözlerde titreme, uyarana yanıt olarak hareket ve ses verme ile belli olabilir. Anestezi, intravenöz veya intramüsküler yolla ilave KETAX 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 gerektiğince tekrarlanabilir. Ancak, anestezi sırasında, istemsiz ve tonik-klonik ekstremite hareketlerinin

anestezik dozlara ihtiyacın belirtisi değildir. Uygulanan total ketamin dozunun artırılmasının, uyanmanın tamamlanma sürecini uzatacağı unutulmamalıdır.

Seyreltme:

Her ml'de 1 mg ketamin içeren seyreltilmiş çözelti hazırlamak için, aseptik koşullarda 10 ml (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 çözelti 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.

B. Diğer genel anesteziklerin kullanımından önce KETAX'ın indüksiyon ilacı olarak kullanılması:

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

C. Anestezik ajana tamamlayıcı olarak KETAX:

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

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 I.V.) düşünülmelidir. Şiddetli uyanma reaksiyonlarını sona erdirmek için hipnotik tiyobarbitürat dozu (50 ila 100 mg I.V.) 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).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik kullanımı mevcuttur.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

KETAX,

- Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Kan basıncı artışının ciddi bir tehlike arz edeceği hastalarda (bkz. Bölüm 4.8),
- 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

Acil durumlar dışında, KETAX yalnızca hastanelerde, deneyimli anestezi uzmanları eşliğinde kullanılmalıdır.

Uyanma dönemi sırasında ameliyat sonrası konfüzyon durumları görülebilir.

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

Aşırı KETAX 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, ketamin anestezisi sırasında kontrast madde aspirasyonu bildirilmiş olsa da klinik uygulamada aspirasyon nadir olarak ortaya çıkan bir sorundur.

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

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

KETAX 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 ilacın kötüye kullanımı nedeniyle, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik bildirilmiştir. Sirozlu

veya diğerk karaciğerk yetmezliğı türleri olan hastalarda ketaminin etki süresi uzayabilir. Bu hastalarda doz azaltılması düşünölmelidir.

Ketamin hidroklorürün uygulanmasını takiben beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncında artış bildirilmiştir. Anestezi öncesi BOS 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:

Psikolojik belirtilerin şiddeti hafif rüya benzeri durumlar, gerçek benzeri hayaller, halüsinasyonlar, kabuslar ve uyanma deliryumu (çoğu kez dissosiyatif veya dalgalanan duygu durumundan 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).

İyileşme döneminde deliryum olayları ortaya çıkabilir. Uyanma döneminde eğer hastaya yapılan sözlü ve dokunma uyarıları minimuma indirilirse bu reaksiyonların insidansı azalabilir. Bu durum hayati işaretleri izlemeye engel olmaz.

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 özellikle ketamin kullanımının suistimal edildiği durumlarda; hemorajik sistit dahil, sistit, akut böbrek yaralanmaları, hidronefroz ve üretral hastalık vakaları rapor edilmiştir (bu advers reaksiyonlar, uzun süreli ketamin tedavisi alan hastalarda, 1 aydan birkaç yıla kadar değişen bir süre ketamin kullanımı sonrasında gelişir). Ketaminin uzun süreli kullanım endikasyonu yoktur ve önerilmemektedir.

Uzun süreli kullanımda (> 3 gün) hastalarda hepatotoksisite bildirilmiştir.

İlaç kötüye kullanımı ve bağımlılık

Ketamin, kötüye kullanılan bir ilaç olarak bildirilmiştir. Bildirilen raporlara göre ketamin; geçmişe anımsama, halüsinasyonlar, disfori, anksiyete, uykusuzluk ya da disoryantasyonu içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan çeşitli semptomlar meydana getirmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Birkaç hafta süreyle her gün kullanıldığında bağımlılık ve tolerans gelişebilir. Bu durum özellikle ilacı kötüye kullanım ve bağımlılık hikayesi olan kişilerde ortaya çıkabilir. Bu

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Diazepamın ketaminin yarılanma ömrünü artırdığı ve farmakodinamik etkilerini uzattığı bilinmektedir. Bu nedenle doz ayarlamaları gerekli olabilir.

KETAX, çökelti oluşumundan dolayı barbitüratlar ve diazepam ile kimyasal olarak geçimsizdir. Dolayısıyla bunlar aynı şırıngada veya infüzyon sıvısında karıştırılmamalıdır.

Ketamin, atraküryum ve tubokürrarinin nöromüsküler blokör etkilerini (apne ile solunum depresyonu dahil) güçlendirebilir.

Ketamin ile halojenli anesteziklerin eş zamanlı kullanımı ketaminin eliminasyon yarılanma ömrünü uzatabilir ve anesteziden uyanmayı geciktirebilir. Ketaminin (özellikle de yüksek dozlarda veya hızla uygulandığında) halojenli anestezikler ile eş zamanlı 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 eş zamanlı uygulanması sırasında ketamin dozlarının azaltılması gerekebilir. Ketamin, yeterli solunum değişimi sağlandığında, klinik olarak sıklıkla kullanılan genel ve lokal anestezi ajanlarıyla geçimlidir.

Ketaminin tiyopentalin hipnotik etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir.

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

Antihipertansif ilaçlar ve ketaminin eş zamanlı uygulanması hipotansiyon gelişimi riskini artırır.

Sempatomimetikler (doğrudan veya dolaylı olarak etki gösteren) ve vazopressin kullanımı, ketaminin sempatomimetik etkilerini artırabilir.

Ergometrin ile ketaminin birlikte kullanımı kan basıncında artışa neden olabilir.

Ketamin ve teofilin ya da aminofilin eş zamanlı uygulandığında, nöbet eşiğinde klinik olarak anlamlı azalma gözlenebilir. Bu ilaçların eş zamanlı uygulanması sırasında, öngörülemeyen ekstansör tipte nöbetler bildirilmiştir.

CYP3A4 enzim aktivitesini inhibe eden ilaçlar genellikle hepatik klerensi düşürür ve ketamin gibi CYP3A4 substrat ilaçlarının plazma konsantrasyonunda artışa neden olur. İstenen klinik sonuca ulaşmak için ketamin ile CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçların birlikte uygulanması, ketamin dozajında azalma gerektirebilir.

CYP3A4 enzim aktivitesini indükleyen ilaçlar genellikle hepatik klerensi artırır ve ketamin gibi CYP3A4 substrat ilaçlarının plazma konsantrasyonunda azalmaya neden olur. İstenen klinik sonuca ulaşmak için ketamin ile CYP3A4 enzimini uyaran ilaçların birlikte uygulanması, ketamin dozajında bir artış gerektirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, KETAX kullanımı sırasında gebelikten kaçınmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

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

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

KETAX plasentaya geçer. Bu, gebelikte cerrahi obstetrik işlemler sırasında akılda tutulmalıdır. Gebelikte kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Gebelikte kullanım güvenliliği kanıtlanmamıştır ve ketamin uygulamasının yapıldığı normal doğum ve sezaryen ile doğum ameliyatları dışında kullanımı önerilmez.

Doğum sırasında $\geq 1,5$ mg/kg olan maternal intravenöz dozlardaki ketamine maruz kalan bazı yenidoğanlarda, solunum depresyonu ve resüsitasyon gerektiren düşük Apgar skoru gözlenmiştir.

2 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda, maternal kan basıncı ve rahim tonusunda belirgin artış gözlemlenmiştir.

Parturyen popülasyonunda intramüsküler enjeksiyon ve ketamin infüzyon idamesi için veriler yetersizdir ve önerilmemektedir. Mevcut veriler bölüm 5.2'de sunulmuştur.

Laktasyon dönemi

Ketaminin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Ketaminin süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. KETAX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Halüsinasyon, anormal rüyalar, kabus, konfüzyon, ajitasyon, anormal davranışlar

Yaygın olmayan: Anksiyete

Seyrek: Deliryum*, geçmişe dönüş (flashback)*, disfori*, insomnia, dezoryantasyon*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Nistagmus, hipertoni, tonik ve klonik hareketler

Göz hastalıkları

Yaygın: Diplopi

Bilinmiyor: İntraoküler basınç artışı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kan basıncı artışı, kalp atım hızında artış

Yaygın olmayan: Bradikardi, aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Solunum hızında artma

Seyrek: Obstrüktif havayolu bozukluğu*, apne*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Seyrek: Tükürük hipersekresyonu*

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonsiyon testlerinde anormallik, ilaca bağlı karaciğer hasarı**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem, morbiliform döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Sistit*, hemorajik sistit*

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık

* Advers olay sıklığı, pazarlama sonrası güvenilirlik verileri ile belirlenmiştir.

**Uzun süreli kullanım (> 3 gün) veya ilacın kötüye kullanımı

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

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.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anestezikler, diğer genel anestezikler

ATC kodu: N01AX03

Ketamin intravenöz ve intramüsküler kullanım için farklı bir farmakolojik etkisi olan hızlı etkili bir genel anesteziktir. Ketamin hidroklorür katalepsi, amnezi ve düzelme döneminde de sürebilen 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 ara sıra solunum depresyonu oluşur.

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

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, retiküler aktive edici sistem ve limbik sistem gibi serebral merkezleri ve yolları 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 sempatomimetik aktiviteye sahiptir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 12ZFAKSHY3SHY3YnUySHY3SHY3YnUy

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

Emilim:

Ketamin, intramüsküler uygulamayı takiben hızla emilir.

Dağılım:

Ketamin yüksek oranda perfüze olduğu dokulara (örneğin, beyin ve plasenta), insanlarda anesteziğin süresine bağlı olarak (yaklaşık 20 dakika) 2,5 mg/kg'lık intravenöz bolus doz uygulandığında dağılım fazı yaklaşık 45 dakika sürer, yarılanma ömrü ise 10 ila 15 dakikadır ve klinik olarak ilacın anesteziğin etkisine karşılık gelir.

Dozun verilmesinden 1 saat sonra ölçülen doruk plazma seviyeleri ortalama 0,75 mcg/ml ve beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri yaklaşık 0,2 mcg/ml'dir.

Hayvan çalışmaları ketaminin vücut yağı, karaciğer ve akciğerde oldukça yoğunlaştığını göstermiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda plazma ketamin konsantrasyonu, 2 mg/kg'lık intravenöz bolus enjeksiyonundan 5 dakika sonrasında yaklaşık olarak 1,8 ila 2 mcg/ml'dir; 6 mg/kg'lık intramüsküler enjeksiyonundan 15 dakika sonrasında ise yaklaşık olarak 1,7 ile 2,2 mcg/ml'dir.

250 mg'lık (yaklaşık 4,2 mg/kg) intramüsküler doz alan parturyenlerde, ketaminin maternal arterdeki göbek kordon damarlarına plasental transfer hızı doğum anında %47'dir (1,72'ye karşılık 0,75 mcg/ml). Bu parturyenler için ortalama doğum süresi, ketamin enjeksiyonundan yenidoğanın normal doğumuna kadar 12 dakikadır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon karaciğerde gerçekleşir. Anesteziğin sona ermesi kısmen beyinden diğer dokulara geri dağılım ve kısmen metabolizma ile gerçekleşir. CYP2B6 ve CYP2C9 enzimlerinin minör yardımıyla CYP3A4 enzimi, insan karaciğer mikrozoamlarında

Ketaminin sikloheksanon halkası N-demetilasyon (sitokrom P 450 sistemi ile) ve hidroksilasyona uğrar ve suda çözünen konjugatları halinde idrarla atılır. Ayrıca 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 konjuge metabolitler yoluyla renal yoldan olur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan araştırmaları ketaminin, yüksek dozlarda, uzun süreler boyunca veya her iki şekilde uygulandığında juvenil hayvanlardaki NMDA antagonisti tarafından uyarılan nöronal hücre ölümünü (apoptoz) indükleyebildiğini göstermiştir. Bazı durumlarda bunun davranış, öğrenme ve hafıza anormalliklerine yol açtığı görülmüştür. Bu bulgunun insan kullanımıyla ilgisi bilinmiyor.

Hayvanlarda (primatlar dahil) yapılan, dozun hafif ile orta derecede anestezi ile sonuçlandığı yayınlanmış çalışmalar, anestezi ajanlarının hızlı beyin büyümesi veya sinaptogenez süreçleri esnasında kullanımının, gelişen beyinde uzun vadede bilişsel zayıflama ile ilişkilendirilebilecek hücre kaybı ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu klinik dışı bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

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.

Bu yüzden ketamin ve diazepamı aynı enjektör veya infüzyon şişesinde karıştırmayınız.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KETAX, 10 ml çözelti içeren 10 ml kapasiteli 1 adet Tip I amber renkli cam flakon içerisinde pazarlanmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2018/422

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxSHY3SHY3YnUySHY3SHY3YnUy