

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENFLURANE, USP inhalasyon için solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enfluran

Her bir 250 ml ENFLURANE,USP 250 ml enfluran içerir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için solüsyon

Berrak, renksiz likit.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Genel anestezinin indüksiyon ve idamesinde endikedir. ENFLURANE, USP vajinal doğumlarda analjezi sağlamak için kullanılabilir. Düşük enfluran dozları (bkz.Bölüm 4.2) sezeryan esnasında diğer genel anestezi ajanlarına destek amacıyla da kullanılabilir. Yüksek enfluran dozları uterusu gevşeme ve uterus kanamasında artışa neden olabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Preanestezik ilaç kullanımı

Preanestezik ilaç kullanımı her hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenmeli, ENFLURANE ile sekresyonların zayıf bir şekilde stimule edildiği ve kalp ritminin etkilenmediği göz önüne

alınmalıdır. Antikolinergik ilaç kullanımı tercih edilebilir.

Cerrahi Anestezi

Enfluran ile indüksiyon, oksijenle veya oksijen-nitröz oksit karışımı ile birlikte kullanımla sağlanabilir. Bu durumda eksitasyon gelişebilir. Eksitasyonun önlenmesi için, bilinçsizlik sağlamak amacıyla, enfluran karışımını takiben kısa etkili bir barbitüratın hipnotik dozu kullanılmalıdır. Genelde, %2 – 4,5 konsantrasyonlarında solunan enfluran 7 ila 10 dakika içerisinde cerrahi anestezi sağlar.

İdame

Cerrahi düzeyde anestezi idamesi %0,5 – 3,0 enfluran konsantrasyonlarında idame ettirilir; %3'ü aşmamalıdır. Eğer ek gevşeme gerekiyorsa, kas gevşetici kullanılabilir. Arteryal kandaki karbondioksit (CO₂) basıncının 35 - 45 mmHg olması tercih edilmektedir. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) eksitasyonunu önlemek için hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.

Komplikasyona yol açan problemlerin olmadığı durumlarda, enfluran konsantrasyonu ile kan basıncı zıt etki gösterir. Aşırı düşüşler (hipovolemiye bağlı değilse) anestezinin derinliğine bağlı olabilir ve bu durumda anestezi derinliği azaltılmalıdır.

Analjezi

%0,25 - 1 oranında enfluran, vajinal doğumlarda, %30 - 60 düzeyinde nitröz oksite eş analjezi sağlar. Bu konsantrasyonlarda normalde amnezi gelişmez. (bkz.Bölüm 5)

Sezeryan

%0,5 - 1 oranında enfluran, sezeryan esnasında diğer genel anestezi ajanlarına destek amacıyla kullanılmalıdır. (bkz.Bölüm 5)

Uygulama şekli:

ENFLURANE, USP spesifik olarak enfluran tatbikine uygun olarak ayarlanmış vaporizatörlerle kullanılmalıdır. Anestezi sırasında bir vaporizatör tarafından verilen enfluran konsantrasyonu bilinmelidir. Bu aşağıdaki şekillerde gerçekleştirilebilir:

- 1) Enflurana göre kalibre edilen vaporizatörler kullanılarak

2) Akımın kolaylıkla ve hemen hesaplanabildiği vaporizatörler kullanılarak

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

Hafif ve orta böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda cerrahi anestezinin idamesi için diğer ajanlarda olduğu gibi daha düşük enfluran konsantrasyonu gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda ENFLURANE, USP kullanılmamalıdır:

- Nöbetle seyreden durumlar
- Enfluran veya diğer halojenli anesteziyelere duyarlılık
- Bilinen veya genetik olarak şüpheli malign hipertermi yatkınlığı
- Akut porfiria hastalarında

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ENFLURANE, USP ilaç kullanımı veya tıbbi geçmiş nedeniyle serebral stimülasyon şüphesi bulunan hastalarda daha dikkatli uygulanmalıdır.

Kan basıncında anestezinin induksiyonu sırasında bir düşme görülmekte ise de kan basıncı cerrahi stimülasyon ile normal değerlerine döner. Anestezinin derinliği arttıkça kan basıncında düşme görülür.

Enfluran diğer tüm inhalasyon anesteziyelinde olduğu gibi elektroensefalogram (EEG) değişiklikleri gösterebilir. Enfluran ile sağlanan anestezinin derinliğinin artışı, elektriksel sessizlik ile birlikte dönüşümlü görülebilen spike-dome komplekslerinden aşırı nöbet kadar değişebilen, yüksek voltaj ve hızlı frekans ile karakterize EEG değişikliklerine neden olabilir. Nöbet motor hareket ile ilişkili olabilir veya olmayabilir. Motor aktivite, genellikle

çeşitli kas gruplarında tik veya seğirme şeklindedir, kendisini sınırlar ve anestezi konsantrasyonu azaltılarak sonlandırılabilir.

Derin anestezi ile uyumlu bu EEG paterni, düşük arteriyel CO₂ basıncına sebep olan hiperventilasyonla şiddetlenebilir. Bu patern anestezi derinliğinin fazla olduğuna dair bir uyarıdır. Anestezi prosedür, tatbik edilen konsantrasyon ve/veya asiste solunum hızını düşürerek yeniden ayarlandığında motor aktivitede düşme görülür. Böyle bir durumda bir kas gevşetici tatbik edilerek durum kontrol altına alınır.

EEG değişiklikleri sırasında, gönüllüler üzerinde yapılan serebral kan akım ve metabolizma araştırmalarında herhangi bir serebral hipoksiye rastlanmamıştır. Hastanın uyanışı sırasında da herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Enfluran non-depolarizan ajanların tesirini arttırdığından, kullanıldıklarında normal dozların yarısının verilmesi uygundur.

Enfluran ile anestezi seviyeleri kolayca ve hızla değişebildiğinden uygulama sırasında ancak verilen konsantrasyonu uygun bir şekilde ayarlayan vaporizatörlerin kullanılması gerekmektedir.

Hipotansiyon ve respiratuvar değişim anestezinin derinliği hakkında bilgi verebilir. Anestezinin derin seviyeleri belirgin hipotansiyon ve respiratuvar depresyona neden olabilir. Halojenlenmiş anesteziğe maruziyet sonrasında açıklanamayan hepatik disfonksiyon bulgusu hikayesi varsa, enflurandan başka bir ajanın kullanılması düşünülmelidir.

Enfluran uygulamalarında bazı vakalarda serum glikozunda hafif bir yükseliş meydana gelebilmektedir. Bu nedenle diyabetli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bazı halojenli anesteziğin uzun süre kullanılmadığı için kurumuş CO₂ absorbanı (özellikle baryum hidroksit lime) içeren kapalı devre anestezi cihazlarında kullanımı sırasında, karbonmonoksit (CO) açığa çıkabileceği düşünülmektedir. Bu durumun, büyük bir ihtimalle, uzun süre kullanılmadan bırakılan anestezi cihazlarından gaz (örneğin oksijen) geçirilmesi sonucu ortaya çıkabileceği sanılmaktadır. Bu tip ajanlar kullanılırken,

ameliyathanelerde sorumlu personelce gerekli önlemlerin alınması ve CO₂ absorplayıcıların kurumasının önlenmesi gerekmektedir. Anestezi sırasında CO solunduğundan şüphelenilirse, CO₂ absorbanı, kısa süreli olarak, değiştirilmek üzere, derhal devreden çıkarılmalı ve kontaminantları uzaklaştırmak üzere taze gaz akımı verilmelidir. Gerektiğinde değiştirme işlemleri için yedek malzeme el altında bulundurulmalıdır. Bu süre içinde anestezi kesilmelidir.

Enfluran hassas hastalarda çok nadir olarak malign hipertermi diye bilinen klinik sendromun başlamasına sebep olabilir. Mart 1980'e kadar Kuzey Amerika'da 35 adet vakada bildirilmiştir, (yaklaşık 725.000 enfluran uygulamasında 1 kere) malign hipertermi gözlenmiştir. Sendrom hızlı solunum, aritmi (kalp ritim bozukluğu), adale sertliği, taşikardi (kalbin normalden daha hızlı atması) ve siyanoz (dudak çevresinin veya parmak uçlarının morarması) gibi nonspesifik belirtiler içerir. Bu belirtilerin çoğu hafif anestezi ve akut hipoksi gibi durumlarda açığa çıkabilir. Tüm metabolizmadaki artışı (vaka'nın başında veya sonunda hızla artan ama genellikle artan metabolizmanın ilk belirtisi olmayan) vücut sıcaklığında artış ve CO₂ absorpsiyon sisteminin artan kullanımı (sıcak canister) ile yansıtır. PaO₂ ve pH düşebilir ve hiperkalemi ile baz açığı meydana gelebilir.

Malign hiperterminin tedavisi sırasında öncelikle malign hipertermiye neden olan ajanın uygulamasına son verilmelidir. İntravenöz dantrolen uygulamasına ve destekleyici tedavi uygulamasına başlanır. Böyle bir terapi vücut ısısını normale düşürmek için etkili çabaları, solunum ve dolaşıma yardımı, sıvı elektrolit ve asit-baz dengesizliklerinin düzeltilmesini içerir. Daha sonra böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir, bu durum karşısında idrar akışı kontrol edilmelidir.

Perioperatif hiperkalemi:

İnhale anestezi ajanlarının kullanımı, postoperatif dönemde pediyatrik hastalarda kardiyak aritmi ve ölümlerle sonuçlanabilen nadir serum potasyum seviyesi artışları ile ilişkilidir. Latent ve aşikar nöromusküler hastalığı, özellikle Duchenne musküler distrofisi olan hastalar daha duyarlı gibi görünmektedir. Süksinilkolin ile birlikte kullanım bu vakaların hepsi ile değil, fakat çoğu ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda ayrıca serum kreatinin kinaz seviyelerinde belirgin yükselmeler ve bazı vakalara idrarda miyoglobüri ile uyumlu

olan değişiklikler saptanmıştır. Malign hipertemi prezentasyonuna benzerliğine rağmen bu hastaların hiçbirinde kas sertliği veya hipermetabolik durum semptomları izlenmemiştir. Hiperkalemi ve dirençli aritmilere erken ve agresif müdahale edilmesi, beraberinde gizli nöromuskuler hastalık için değerlendirme yapılması önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enfluran, anestezide kullanılan bütün ajanlara uygunluk gösterir.

Enfluran non-depolarizan ajanların tesirini arttırdığından, kullanıldıklarında normal dozların yarısının verilmesi uygundur.

Bazı vakalarda, postoperatif bromsülfoftalein (BSP) retansiyonu hafifçe artabilir. Operasyon esnasında kan glikozu ve akyuvar sayısında biraz artış olabilir.

Yiyecek içeceklerle etkileşimi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal - fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz.Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Enfluran, düşük konsantrasyonlarda diğer genel anesteziyelere ilave olarak sezeryan ameliyatlarında kullanılabilir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında uterus gevşemesine ve kanama artışına neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Enfluranın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Enfluranın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ENFLURANE, USP kullanımından kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ENFLURANE, USP kullanımının emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Rat ve tavşanlarda yapılan, insan tedavi dozunun dört katının uygulandığı üreme çalışmalarında enfluranın fertilite üzerinde olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Hayvan çalışmaları enfluranın sperm anormalliğinde küçük ama istatistiki olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Enfluran ile anestezi sonrasında hastalar en az 24 saat araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin açıklamasında aşağıdaki sıklık oranları esas alınmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Enfluran kullanımına mı yoksa cerrahi müdahalenin stresine mi bağlı olduğu bilinmemekle beraber beyaz kan hücresi sayısında artış olduğu gözlenmiştir.

Enfluran anestezi ve hemen sonrasında, biyodegradasyona bağlı olarak, serum inorganik florid seviyeleri artabilir. Bu seviyeler, nefrotoksisite açısından istenen oranların oldukça altındadır ve anestezinin sonlanmasından sonraki sekiz saat içerisinde zirve yapıp hızlıca

operasyondan önceki değerlere döner.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Diğer anestezi ajanlarında olduğu gibi bazı normal ve diyabetik hastalarda serum glikoz konsantrasyonu hafif bir artış göstermiştir. Hızlı toparlaması avantaj arz eden hastalarda bu açıdan bir kontrendikasyon oluşturmayacağı düşünülmektedir.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Derin enfluran seviyelerinde veya hipokapni durumunda hafif seviyelerde kaslarda istemsiz hareketler ve/veya titremeler görülebilir.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon, aritmi, kardiyak arrest

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Solunum depresyonu, hipoksi, astım, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Uyanma devresinde bulantı ve kusma

Hepatobilyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik nekrozis, hafif, orta ve ciddi karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Titreme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Malign hipertermi (bkz.Bölüm 4.4)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu

Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr, tel:0 800 314 00 08; faks:0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz kullanıldığında hasta saf oksijenle asiste edilmeli veya kontrollü solunuma geçilmelidir.

Enfluran anestezisi esnasında topikal, subkütan veya submukozal enjeksiyonla uygulanan adrenalinin doz aşımı veya hızlı absorpsiyonu, kardiyak aritmilerde artışa neden olabilir. İntravenöz enjeksiyonu önlemek için dikkatli olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Genel Anestezikler, Halojenli Hidrokarbonlar

ATC Kodu: N01AB04

ENFLURANE, USP alev almayan ve vaporizatörler vasıtasıyla uygulanan bir inhalasyon anestezigidir. Kimyasal olarak yapı formülü 2-kloro-1, 1,2-triflorometil diflorometil eter ($\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHCl}$) şeklindedir. 760 mmHg basınçta, kaynama noktası 56.5 °C'dir ve mmHg cinsinden buhar basıncı 20 °C'de 175, 25 °C'de 218 ve 36 °C'de 345'dir.

Enfluranın buhar basıncı aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanır :

$$\log_{10} P_{vap} = A + \frac{B}{T}$$

A = 7,967
B = - 1678,4
T = °C + 273,16 (Kelvin)

Özgül ağırlığı 25°C/25°C 1.517'dir. 20 °C'de refraktif indeksi 1,3026-1,3030'dur. 37 °C'de kan/gaz partiyon katsayısı 1,91 ve 37 °C'de yağ/gaz ayrılma katsayısı 98.5'dir.

ENFLURANE,USP berrak, renksiz stabil bir sıvı olup saflığı , % 99,9'u geçmektedir. UV ışık altında gerçekleştirilen kontrollü laboratuvar analizlerinde dahi gerekli olduğu kanıtlanmadığından herhangi bir stabilizatör ilavesi yapılmamıştır. Enfluran, normal çalışma koşullarında soda lime, alüminyum, pirinç, bakır, kalay ve demir ile temas ettiğinde bozunmaya uğramayacak şekilde güçlü bir yapıya sahiptir. 25°C'de partiyon

katsayısı iletken kauçuk içerisinde 74 ve polivinil klorür içerisinde ise 120'dir.

Enfluran çabuk induksiyon ve rahat bir uyanış sağlayan genel anestezi bir maddedir. Enfluran uygulamalarında bronş sekresyon ve salivasyonlarında hemen hemen hiçbir stimülasyon görülmez. Farengial ve larengeal refleksler trakeal entübasyona müsaade edecek kadar azalır. Solukla alınan enfluran konsantrasyonu değiştirilerek anestezi düzeyi değiştirilebilir. Anestezi derinliği arttıkça enfluran ventilasyonu azalır. Enfluran ile diğer halojenli anesteziklerde görülmeyen ritmik derin solunumlar gözlenmektedir.

Anestezi induksiyonu sırasında kan basıncında bir düşme görülmekte ise de cerrahi stimülasyon ile normal değerlerine döner. Anestezinin derinliği arttıkça, kan basıncında bir düşme görülür. Kalp hızı sabit kalır ve bradikardi gözlenmez. Elektrokardiyografi, kardiyak ritimlerin stabil kaldığını gösterir. Arteriyel kandaki CO₂ düzeyinin yükselmesi kardiyak ritme tesir etmez. Enfluran, kan koagülasyonuna tesir etmez veya hemogramda bir değişiklik göstermez.

Enfluran anestezisinin idame seviyeleri intra abdominal müdahale için gerekli kas gevşemesini sağlayabilir. Daha fazla bir gevşeme için ufak dozlarda kas gevşeticiler kullanılabilir ve bütün kas gevşeticiler enfluran ile uyumludur. Non-depolarize kas gevşeticilerin etkisini güçlendirir. Neostigmin, enfluranın kas gevşetici etkisini ters etkilemez.

Enfluranın metabolizması diğer halojenli ajanlara kıyasla oldukça düşüktür.

Ürün florürlerinin ölçülmesi metabolik degradasyonun diğer halojenli anesteziklere kıyasla %10 - 25 civarında kaldığını göstermektedir.

Enfluranın bu özelliği molekül yapısının kimyasal stabilitesine ve nispeten düşük olan kan/gaz ayrılma katsayısına bağlanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Enfluranın vücuttaki metabolizması diğer halojenli ajanlara kıyasla oldukça düşüktür. Enfluranın bu özelliği molekül yapısının kimyasal stabilitesine ve nispeten düşük olan kan/gaz partiyon koefisyanına bağlanmaktadır.

Emilim:

Oksijende MAK (minimum alveolar konsantrasyon %) oranları:

Yenidoğan	%2,4
Puberte	%2,5
Genç erişkin	%1,9
Orta yaş	%1,7

Dağılım:

Enfluranın partiyon katsayıları: Yağ-kan 36, kas-kan 1,7 ve beyin-kan 1,4. Plazmadan 5 fazda eliminasyon tespit edilmiştir ve yarı ömürleri şunlardır: 2,25; 14,5; 106, 347 ve 2054 dakika.

Biyotransformasyon:

Enfluranın biyotransformasyonu insanlarda düşük serum florür düzeyleri ile sonuçlanır (ortalama 15 mikromol/L).

Enfluran metabolizması düşüktür.

Eliminasyon :

Uygulanan enfluranın yaklaşık %2,4'ü üriner metabolite dönüşür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kobaylarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmış olup, tekli ve çoklu maternal uygulamalar sonrası gelişen fetusta teratojenite bulunmamıştır. Bu bilginin insanlardaki uygunluğu bilinmemektedir.

Enfluran ile yapılan mutajenite testleri negatiftir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

ENFLURANE, USP % 100 etkin madde içerir. Yardımcı madde içermez.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlięi söz konusu deęildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°C - 30°C arasındaki oda sıcaklığında ve ağzı sıkı kapalı olarak ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

250 ml'lik renkli cam şişede, karton kutuda.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020 – İlkadım / SAMSUN

8. RUHSAT NUMARASI

112 / 45

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2002

Son yenileme tarihi: 26.08.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: