KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KETALAR® 500 mg/10 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketamin hidroklorür	576 mg (500 mg ketamin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl flakon.
Renksiz, berrak bir likittir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ketamin, çocuk ve yetişkin hastalarda endikedir.

KETALAR teşhis amaçlı girişimlerde ve cerrahi müdahalelerde anestezi için kullanılır. KETALAR'ın intravenöz veya intramusküler enjeksiyon yoluyla kullanımı kısa süreli işlemler için uygundur. Ek dozlar veya intravenöz infüzyon yoluyla KETALAR daha uzun süreli işlemler için de kullanılabilir.

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

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

KETALAR ayrıca, diğer anesteziklerin desteklenmesinde kullanılabilir.

KETALAR'ın kullanıldığı özel durumlar:
İntramuskuler uygulama tercih edildiğinde,
Yanıklı hastalarda yara debridmanı, ağrılı pansuman ve deri dokusu naklinde ve diğer yüzeyel cerrahi uygulamalarında,
Miyelogram, ventrikulogramlar, pnömoensefalogramlar ve lomber ponksiyon gibi nörodiagnostik işlemlerde,
Göz, kulak, burun ve diş çekimi dahil ağza 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 sinus,
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.

Ketalar uzun süreli kullanım için endike değildir ve önerilmez (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.4).

Yetişkinler, yaşlılar (65 yaş üstü) ve çocuklar:
Yaşlı hastalarda cerrahi işlemlerde, ketamin, tek başına kullanılabilir veya diğer anestezik ajanlarla desteklenebilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ameliyat öncesi hazırlıklar:
KETALAR 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 birtakım önlemler alınabilir. Ketamin ile birlikte destekleyici olarak uygulanan anestezik 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 insidansının azaltılmasında etkin olmuştur.

Etkinin başlangıcı ve devamı:
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. 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 intramuskuler 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.

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/dk. (yaklaşık 1 – 3 mg/dk.) mikro damla infüzyonu kullanılarak sürdürülebilir.

İnfüzyon hızı, hastanın reaksiyonuna ve anesteziye 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).

İntramuskuler yol**:**
İntramuskuler ketamin uygulamasında başlangıç dozu 6,5-13 mg/kg aralığında değişebilir. Şiddetli ağrılı uyaran 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:
Doğum eylemi başlayanlarda intramuskuler 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 intramuskuler yolla ilave KETALAR dozları uygulanarak sürdürülür.
İdame dozu hastanın anestezik ihtiyacına ve eğer varsa kullanılan ek anestezik ajana bağlı olarak ayarlanmalıdır.
Anestezinin sürekliliğini sağlamak için başlangıç dozunun yarısı ya da bütünü gerektikçe tekrarlanabilir. Ancak, anestezi sırasında, istemsiz ve tonik-klonik ekstremite hareketlerinin oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu hareketler anestezinin hafiflediği anlamına gelmez ve ek anestezik dozlara ihtiyacın belirtisi değildir. Uygulanan total ketamin dozunun arttırılmasının, uyanmanın tamamlanma sürecini uzatacağı unutulmamalıdır.

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.

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

İndüksiyon yukarıda anlatıldığı gibi tam intravenöz veya intramuskuler KETALAR dozu uygulanarak sağlanır. Eğer KETALAR intravenöz olarak uygulandıysa ve ana anestezik yavaş etkili ise, ilk dozu takiben 5 ila 8 dakika sonra ikinci KETALAR dozu gerekebilir. Eğer KETALAR intramuskuler olarak uygulandıysa ve ana anestezik 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.

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 intramuskuler 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.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda ameliyatlar için ketaminin tek başına veya diğer anestezik ilaçlar ile desteklenerek kullanılmasının uygun olduğu gösterilmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KETALAR,

- Etken 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, KETALAR 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 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 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.

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

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 ilacın 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 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

Ketalar uzun süreli kullanım için endike değildir ve önerilmez (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2).
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).
Uzun süreli kullanımı olan hastalarda (> 3 gün) hepatotoksisite bildirilmiştir (örneğin, kompleks karaciğer hasarı, kolestatik karaciğer hasarı ve biliyer dilatasyon) (bkz. Bölüm 4.8).

İlaç kötüye kullanımı ve bağımlılık

Ketamin, kötüye kullanılan bir ilaç olarak bildirilmiştir. Bildirilen raporlara göre ketamin; geçmişi anımsama, halüsinasyonlar, disfori, anksiyete, uykusuzluk ya da disoryantasyonu içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan çeşitli semptomlar meydana getirmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Raporlanan diğer advers etkiler için; bkz "Uzun süreli kullanım". Birkaç hafta süreyle her gün kullanıldığında bağımlılık ve tolerans gelişebilir. Bu durum özellikle ilacı kötüye kullanım ve bağımlılık hikayesi olan kişilerde ortaya çıkabilir. Bu sebeple KETALAR dikkatle reçetelenmeli ve uygulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

KETALAR 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.

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

Ketamin, atraküryum ve tubokürarinin 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 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 arttırır 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, KETALAR kullanımı sırasında gebelikten kaçınmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Ketaminin gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
KETALAR gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
KETALAR 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 ≥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'den daha yüksek dozlarda, maternal kan basıncı ve rahim tonusunda belirgin artış gözlemlenmiştir.

Doğum eylemi başlayanlarda intramusküler 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 fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. KETALAR 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 (≥ 1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**İstenmeyen etkiler**
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*, dezoryantasyon*, geçmişe dönüş (flashback)*, disfori*, insomnia,
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
	Yaygın	Solunum hızında artma

Solunum, Göğüs Hastalıkları ve Mediastinal Hastalıklar	Yaygın olmayan	Solunum depresyonu, laringospazm
	Seyrek	Obstrüktif havayolu bozukluğu*, apne*
Gasrointestinal Sistem Hastalıkları	Yaygın	Bulantı, kusma
	Seyrek	Tükürük hipersekresyonu*
Hepatobilier Hastalıklar	Bilinmiyor	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik*, ilaca bağlı karaciğer hasarı*,**
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Yaygın	Eritem, morbiliform döküntü
Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları	Seyrek	Hemorajik sistit*,***, sistit*,***
Genel ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık

* Pazarlama sonrası kullanım sırasında tanımlanan advers ilaç reaksiyonları.
**Uzun süreli kullanım (> 3 gün) veya ilacın kötüye kullanımı
***Uzun süreli kullanım (1 aydan birkaç yıla kadar), özellikle ketaminin kötüye kullanımı durumunda

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: 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 satürasyonunu 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 iyileşme ile sonuçlanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Ketamin intravenöz ve intramusküler kullanım için farklı bir farmakolojik etkisi olan hızlı etkili bir genel anesteziktir. Ketamin hidroklorür katalepsi, amnezi ve iyileşme 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, hipertansiyon, miyokardiyal ve serebral oksijen tüketiminde artış, artmış serebral kan akımı ve artmış intrakraniyal ve intraoküler basınca yol açan sempatomimetik 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

Emilim:
Ketamin, intramüsküler uygulamayı takiben hızla emilir.

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

Dozun verilmesinden 1 saat sonra ölçülen doruk plazma seviyeleri ortalama 0,75 µg/ml ve BOS seviyeleri yaklaşık 0,2 µg/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 µg/ml'dir; 6 mg/kg'lık intramuskuler enjeksiyonundan 15 dakika sonrasında ise yaklaşık olarak 1,7 ile 2,2 µg/ml'dir.

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

Biyotransformasyon:
Biyotransformasyon karaciğerde gerçekleşir. Anestezinin sona ermesi kısmen beyinden diğer dokulara geri dağılım ve kısmen metabolizma ile gerçekleşir. CYP2B6 ve CYP2C9

enzimlerinin minör yardımıyla CYP3A4 enzimi, insan karaciğer mikrozomlarında norketamine ketamin N-demetilasyonundan sorumlu birincil enzimdir.
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 siklohekzanon 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 jüvenil hayvanlardaki NMDA antagonisti tarafından uyarılan nöronal hücre ölümünü (apopitoz) 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, anestezik ajanların 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

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

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