



Sevoflurane

Cairan Inhalasi

PEMERIAN OBAT

Cairan jernih dan tidak berwarna, mudah menguap, tidak mudah terbakar.

KOMPOSISI

Tiap botol mengandung:  
Sevoflurane ..... 250 mL

ZAT TAMBAHAN

-

CARA KERJA

Kekuatan anestesi berubah dengan cepat seiring dengan perubahan konsentrasi Sevoflurane yang diinspirasi. Kemunculan dan pemulihan terjadi sangat cepat. Oleh karena itu, pasien membutuhkan penghilang rasa sakit yang lebih awal pasca operasi. Sama seperti agen inhalasi lainnya, Sevoflurane menekan fungsi kardiovaskular pada ragam dosis terkait. Peningkatan konsentrasi Sevoflurane menghasilkan penurunan tekanan arteri utama, namun tidak mengubah ritme jantung. Sevoflurane tidak mengubah konsentrasi plasma atau adrenalin. Tidak ada bukti kejang yang diamati saat program pengembangan klinis. Pada pasien dengan ICP (*Intracranial Pressure*) normal, Sevoflurane berefek minimal pada ICP serta mempertahankan responsivitas CO<sub>2</sub>. Keamanan Sevoflurane belum diketahui pada pasien dengan resiko bawaan ICP. Sevoflurane sebaiknya digunakan secara hati-hati dalam penggunaannya yang berhubungan dengan pengurangan pergerakan ICP seperti hiperventilasi.

INDIKASI

Digunakan untuk induksi dan pemeliharaan anestesi umum untuk operasi pasien rawat inap dan pasien rawat jalan pada pasien dewasa dan anak-anak.

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN

Posologi

Penguapan secara spesifik dikalibrasi dalam penggunaan Sevoflurane sehingga konsentrasi yang diterima dapat dikontrol secara akurat. Hasil MAC (*Minimum Alveolar Concentration*) menurun seiring dengan penambahan usia dan penambahan oksida nitrat. Berikut tabel yang menunjukkan rata-rata nilai MAC berdasarkan perbedaan kelompok usia:

| Efek Usia Terhadap MAC ( <i>Minimum Alveolar Concentration</i> ) Sevoflurane |                           |                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Umur (tahun)                                                                 | Sevoflurane dalam Oksigen | Sevoflurane dalam 65% N <sub>2</sub> O/35% O <sub>2</sub> * |
| < 3                                                                          | 3,3 - 2,6%                | 2,0%                                                        |
| <3- 5                                                                        | 2,5%                      | -                                                           |
| 5-12                                                                         | 2,4%                      | -                                                           |
| 25                                                                           | 2,5%                      | 1,4%                                                        |
| 35                                                                           | 2,2%                      | 1,2%                                                        |
| 40                                                                           | 2,05%                     | 1,1%                                                        |
| 50                                                                           | 1,8%                      | 0,98%                                                       |
| 60                                                                           | 1,6%                      | 0,87%                                                       |
| 80                                                                           | 1,4%                      | 0,70%                                                       |
| *Pada pasien pediatrik 60% N <sub>2</sub> O/40% O <sub>2</sub> digunakan     |                           |                                                             |

Premedikasi:

Premedikasi dapat dilakukan sesuai kebutuhan pasien dan atas saran anestesisiologis. Penggunaan obat antikolinergik dapat menjadi pilihan.

Induksi:

Anestesi dapat dilakukan dengan induksi Sevoflurane pada orang dewasa dan anak-anak. Dosis bersifat individual dan efek obat tergantung pada usia dan status klinik pasien. Barbiturate kerja pendek atau agen penginduksi lain dapat diberikan diikuti pemberian inhalasi Sevoflurane. Induksi Sevoflurane dapat diberikan dengan campuran oksigen-nitro oksida. Pada orang dewasa kadarnya dapat mencapai 5% Sevoflurane dan biasanya efek anestesi terjadi kurang dari 2 menit. Pada anak-anak kadarnya dapat mencapai 7% Sevoflurane dan biasanya efek anestesi kurang dari 2 menit.

Pemeliharaan:

Efek anestesi dapat tercapai dengan kadar 0,5-3% Sevoflurane dengan atau tanpa pemakaian nitrogen oksida.

Pasien usia lanjut:

Seperti agen inhalasi lainnya, konsentrasi Sevoflurane yang lebih rendah secara normal dibutuhkan untuk pemeliharaan efek anestesi (lihat **tabel MAC (Minimum Alveolar Concentration)**).

Emergensi:

Saat keadaan emergensi secara umum mendapatkan anestesi Sevoflurane secara cepat. Oleh karena itu pasien mungkin terlebih dahulu membutuhkan obat pereda nyeri pasca bedah.

Cara Pemberian

Obat diberikan secara inhalasi.

KONTRAINDIKASI

Pasien yang sensitif terhadap Sevoflurane. Sevoflurane juga dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui atau diduga rentan terhadap *malignant hyperthermia*.

EFEK SAMPING

Sama seperti agen anestesi yang kuat lainnya, Sevoflurane dapat menyebabkan penurunan kardiorespiratori yang tergantung pada dosis. Kebanyakan efek samping memiliki tingkat keparahan yang ringan sampai dengan sedang dan bersifat sementara. Mual dan muntah sering terjadi selama masa pasca operasi, dimana hal serupa sering pula ditemukan pada penggunaan anestesi lainnya. Efek-efek ini merupakan sisa gejala yang umum terjadi pada operasi atau anestesi total yang disebabkan dari pemberian cairan inhalasi, agen lainnya yang diberikan selama operasi atau pasca operasi yang tergantung pada respon pasien pada prosedur operasi.

Efek samping paling sering terjadi yang terkait dengan Sevoflurane secara keseluruhan adalah mual (24%) dan muntah (17%). Agitasi sering terjadi pada pasien anak-anak (23%). Efek samping lainnya yang paling sering terjadi terkait dengan pemberian Sevoflurane secara keseluruhan adalah peningkatan frekuensi batuk dan hipotensi.

Sebagai tambahan dari mual dan muntah, berikut efek samping yang sering terjadi (≥10%) berdasarkan usia:

Dewasa: hipotensi

Lanjut usia: hipotensi dan bradikardia

Anak-anak: agitasi dan peningkatan frekuensi batuk

Frekuensi efek samping yang lebih sedikit (1-<10% secara keseluruhan) terkait dengan pemberian Sevoflurane: agitasi, sering tertidur, panas dingin, bradikardia, pusing, peningkatan jumlah saliva, gangguan pernapasan, hipertensi, takikardia, laringismus, demam, sakit kepala, hipotermia, peningkatan SGOT.

Efek samping yang sesekali terjadi (<1% secara keseluruhan) dalam percobaan klinis, meliputi: aritmia, peningkatan LDH, peningkatan SGPT, hipoksia, apnea, leukositosis, *ventricular extrasystole*, *supraventricular extrasystole*, asma, kebingungan, peningkatan kreatinin, retensi urin, glikosuria, fibrilasi atrial, blok AV total, *bigeminy*, leukopenia. Hipertermia parah dan gagal ginjal akut dilaporkan sangat jarang terjadi.

Terdapat laporan yang sangat jarang terjadi pada pasca operasi hepatitis, namun tidak pasti berhubungan dengan Sevoflurane.

Kejang mungkin sangat jarang terjadi pada pemberian Sevoflurane, terutama pada anak-anak. Udem paru dilaporkan sangat jarang terjadi. Reaksi alergi seperti ruam, urtikaria, pruritus, bronkospasme, reaksi anafilaktik atau anafilaktoid telah dilaporkan terjadi (lihat **Kontraindikasi**).

Sama seperti agen anestesi lainnya, kasus gerakan berkedut dan menyentak dengan resolusi spontan telah dilaporkan terjadi pada anak-anak yang menerima Sevoflurane sebagai induksi anestesi dimana hal tersebut tidak pasti berhubungan dengan adanya pemberian Sevoflurane.

Hasil laboratorium: peningkatan sementara pada glukosa dan jumlah sel darah putih mungkin terjadi seperti penggunaan agen anestesi lainnya. Kasus yang dilaporkan jarang terjadi pada pemberian Sevoflurane adalah perubahan sementara pada hasil uji fungsi hati.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Sevoflurane harus diberikan hanya oleh petugas yang terlatih dalam anestesi. Fasilitas dalam pemeliharaan jalan napas pasien, ventilasi buatan, peningkatan oksigen, resusitasi sirkulasi harus segera tersedia. Sevoflurane seharusnya diberikan melalui penguapan yang dikalibrasi secara spesifik sehingga konsentrasi Sevoflurane yang diterima dapat terkontrol secara akurat. Hipotensi dan penurunan respiratori meningkat seiring dengan peningkatan efek anestesi. Selama pemeliharaan anestesi, peningkatan konsentrasi Sevoflurane menimbulkan penurunan tekanan darah yang tergantung pada dosis yang diberikan. Kelebihan penurunan tekanan darah mungkin berkaitan dengan kekuatan Sevoflurane. Pemulihan dari anestesi umum seharusnya dinilai secara hati-hati sebelum pasien keluar dari ruang pemulihan.

Pada pasien yang rentan, agen cairan inhalasi yang kuat dapat mencetuskan kondisi hipermetabolik otot skeletal yang mengarah pada kebutuhan oksigen yang tinggi dan gejala klinis yang diketahui sebagai *malignant hyperthermia*. Gejala dapat berciri tidak spesifik seperti kekakuan otot, takikardia, takipnea, sianosis, aritmia, tekanan darah yang tidak stabil. Pengobatan termasuk penghentian agen pencetus (misal Sevoflurane), pemberian Sodium Dantrolene dan terapi pendukung. Kegagalan ginjal mungkin dapat muncul kemudian, dan aliran urin harus dimonitor secara terus menerus jika memungkinkan.

Dikarenakan jumlah studi tentang kegagalan ginjal masih sedikit (garis dasar serum kreatinin lebih besar dari 133 mikromol/L), keamanan pemberian Sevoflurane pada kelompok ini belum sepenuhnya dikembangkan. Sehingga, Sevoflurane harus digunakan dengan perhatian khusus pada pasien dengan kegagalan ginjal.

Sevoflurane menghasilkan senyawa A (Pentafluoroisopropenyl Fluoromethyl Ether (PIFE)) konsentrasi rendah dan senyawa B (Pentafluoromethoxy Isopropyl Fluoromethyl Ether (PMFE)), saat kontak langsung dengan absorben CO<sub>2</sub>. Konsentrasi senyawa A meningkat seiring dengan peningkatan suhu *canister*, peningkatan konsentrasi anestesi, penurunan kecepatan aliran gas, dan akan meningkat lebih tinggi bila menggunakan baralyme jika dibandingkan dengan soda lime.

Dalam beberapa studi pada tikus, nefrotoksitas terlihat pada hewan yang terpapar senyawa A pada konsentrasi lebih besar dari yang biasanya terlihat dalam praktek klinis rutin. Mekanisme toksisitas ginjal pada tikus tidak diketahui dan hubungannya dengan manusia belum ditetapkan. Paparan berulang terhadap Sevoflurane sangat sedikit diamati. Bagaimanapun, tidak terdapat perbedaan yang jelas terhadap efek samping antara paparan pertama maupun paparan selanjutnya.

Penggantian Absorben CO<sub>2</sub> Kering:

Reaksi eksotermal yang terjadi pada Sevoflurane dan absorben CO<sub>2</sub> meningkat ketika absorben CO<sub>2</sub> menjadi kering, sama seperti setelah periode panjang aliran gas kering melalui tabung penyerap CO<sub>2</sub>. Kasus langka seperti panas yang ekstrim, asap, dan/atau kebakaran spontan di mesin anestesi telah dilaporkan selama penggunaan Sevoflurane bersamaan dengan penggunaan absorben CO<sub>2</sub> yang dikeringkan. Kenaikan yang luar biasa tertunda atau penurunan tak terduga dari konsentrasi Sevoflurane yang terhirup jika dibandingkan dengan pengaturan *vaporizer* mungkin terkait dengan pemanasan yang berlebihan dari tabung penyerap CO<sub>2</sub>.

Ketika seorang dokter mencurigai bahwa absorben CO<sub>2</sub> dapat menjadi kering, hal tersebut harus diganti sebelum pemberian Sevoflurane. Indikator warna pada kebanyakan absorben CO<sub>2</sub> belum tentu berubah apabila terjadi kekeringan. Oleh karena itu, kurangnya perubahan warna yang signifikan tidak boleh dijadikan sebagai jaminan hidrasi yang cukup. Absorben CO<sub>2</sub> harus diganti secara rutin tanpa memperhatikan keadaan indikator warna.

INTERAKSI OBAT

Aksi relaksasi otot non-depolarisasi memiliki potensi yang kuat dengan Sevoflurane, sehingga ketika penggunaan Sevoflurane, penyesuaian dosis pada agen tersebut perlu diterapkan. Sevoflurane mirip dengan Isoflurane dalam hal sensitisasi miokardium dengan efek *arrhythmogenic* dari adrenalin yang diberikan secara eksogen.

Nilai MAC Sevoflurane menurun dengan penambahan nitrat oksida seperti yang terlihat pada tabel Efek Usia Pada MAC Sevoflurane (lihat **Posologi/Dosis**). Seperti agen lainnya, konsentrasi Sevoflurane yang lebih rendah mungkin diperlukan setelah penggunaan anestesi intravena (misal: Propofol). Metabolisme Sevoflurane mungkin meningkat oleh *inducer* CYP2E1 (misal: Isoniazid dan alkohol), namun hal itu tidak dapat diinduksi oleh barbiturat.

PENGUNAAN PADA IBU HAMIL DAN MENYUSUI

Dengan pengecualian satu studi pada operasi *caesar*, tidak terdapat studi pada wanita hamil, termasuk dalam persalinan dan melahirkan. Pengamatan pada operasi *caesar* terbatas pada satu percobaan kecil pada pasien dalam jumlah sedikit.

Studi reproduksi telah dilakukan pada tikus dan kelinci pada dosis hingga 1 MAC (*Minimum Alveolar Concentration*). Tidak ada efek yang ditimbulkan pada kemampuan reproduksi pria dan wanita. Pengurangan berat badan janin seiring dengan peningkatan variasi skeletal diketahui terjadi pada tikus hanya pada konsentrasi toksik induk tikus. Sementara itu, tidak terdapat efek samping pada janin kelinci. Sevoflurane tidak bersifat teratogenik. Oleh karena itu, Sevoflurane sebaiknya digunakan selama masa kehamilan hanya jika benar-benar dibutuhkan.

Tidak diketahui apakah Sevoflurane diekskresi melalui ASI oleh karena itu perhatian harus diberikan saat penggunaan Sevoflurane diberikan pada ibu menyusui.

EFEK PADA KEMAMPUAN MENGENUDI DAN MENGGUNAKAN MESIN

Seperti agen anestesi lainnya, pasien harus diberitahu bahwa kinerja kegiatan yang membutuhkan kewaspadaan mental, seperti mesin berbahaya, mungkin terganggu untuk beberapa waktu setelah anestesi umum. Pasien tidak diizinkan untuk berkendara dalam jangka waktu tertentu setelah anestesi Sevoflurane.

PERHATIAN PRODUK

Sevoflurane bersifat stabil secara kimia. Sama seperti dengan beberapa anestesi halogenasi, degradasi kecil terjadi melalui kontak langsung dengan absorben CO<sub>2</sub>. Tingkat degradasi bersifat tidak signifikan secara klinis dan tidak perlu penyesuaian dosis atau perubahan praktek klinis ketika menggunakan *rebreathing circuits*. Konsentrasi senyawa A lebih tinggi dihasilkan ketika menggunakan baralyme dibandingkan dengan soda lime.

PETUNJUK PENGGUNAAN

Beberapa anestesi halogen dilaporkan berinteraksi dengan absorben CO<sub>2</sub> kering menjadi CO. Sampai saat ini tidak ada bukti bahwa hal ini dapat terjadi pada Sevoflurane. Bagaimanapun, agar meminimalkan resiko perubahan bentuk menjadi CO pada penggunaan *rebreathing circuits* dan kemungkinan peningkatan tingkat karboks hemoglobin, absorben CO<sub>2</sub> jangan diberikan dalam keadaan kering.

INFORMASI LEBIH LANJUT

Kelarutan Sevoflurane yang rendah dalam darah harus menghasilkan peningkatan konsentrasi alveolar yang cepat saat induksi dan penurunan yang cepat pula terhadap agen yang dihirup.

Sevoflurane yang terabsorbsi dimetabolisme <5%. Eliminasi paru-paru yang cepat dan luas dari Sevoflurane meminimalkan jumlah anestesi yang tersedia untuk metabolisme. Sevoflurane mengalami defluorinasi melalui CYP450 2E1 sehingga menghasilkan produksi hexafluoroisopropanol (HFIP) dengan pelepasan fluorida inorganik dan CO<sub>2</sub> (atau satu fragmen karbon). HFIP kemudian dikonjugasi secara cepat dengan asam glukoronat dan diekskresikan melalui urin. Metabolisme Sevoflurane mungkin meningkat disebabkan oleh induktor CYP2E1 yang diketahui (misal Isoniazid dan alkohol), tetapi tidak dapat diinduksi oleh barbiturat.

Peningkatan sementara pada tingkat serum fluorida inorganik mungkin dapat terjadi selama dan setelah anestesi Sevoflurane. Secara umum, puncak konsentrasi fluorida inorganik berada dalam waktu 2 jam hingga akhir anestesi Sevoflurane dan kembali dalam waktu 48 jam ke tingkat pra operasi.

OVERDOSIS

Pada kasus overdosis, perlu dilakukan tindakan sebagai berikut: hentikan pemberian obat, membangun jalan napas yang jelas dan memulai ventilasi yang dibantu atau dikendalikan dengan oksigen murni dan mempertahankan fungsi kardiovaskular yang memadai.

CARA PENYIMPANAN

Simpan di bawah suhu 30°C, terlindung dari cahaya.

Jauhkan obat dari jangkauan anak-anak.

KEMASAN DAN NOMOR REGISTRASI

Dus, 1 botol @ 250 mL cairan inhalasi Sevoflurane, No. Reg. GKL2033317168A1

Untuk pelaporan Efek Samping dan Keluhan Produk, dapat menghubungi:

Tim Farmakovigilans PT. Mersifarma

Email : farmakovigilans@mersifarma.com

Telepon : 0818-8287-0825

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

 **mersi**

PT. Mersifarma TM  
Sukabumi - Indonesia

0000-000000-00

INN00212