RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

APROVADO EM
25-08-2021
INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sedaconda 100% V/V Líquido para inalação por vaporização

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isoflurano 100% V/V

3. FORMA FARMACÊUTICA

Líquido para inalação por vaporização

O líquido é límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sedaconda está indicado para a sedação de doentes adultos ventilados mecanicamente em unidades de cuidados intensivos.

4.2 Posologia e modo de administração

Sedaconda só deve ser administrado por médicos experientes no tratamento de doentes ventilados mecanicamente, utilizando o dispositivo de distribuição Sedaconda ACD (Dispositivo de Conservação de Anestésicos), e com a farmacodinâmica do isoflurano.

O isoflurano apenas deve ser administrado num ambiente devidamente equipado, por pessoal treinado em gerir agentes anestésicos voláteis (ver secção 6.6).

Sedaconda deve ser apenas administrado através do dispositivo de distribuição Sedaconda ACD, uma vez que a eficácia e segurança do isoflurano inalado apenas foram estabelecidas através do dispositivo de distribuição Sedaconda ACD. Sedaconda deve ser apenas utilizado em doentes entubados ou traqueostomizados com uma via aérea protegida.

Durante a sedação, a determinação da dose deve ser realizada através da avaliação clínica da profundidade da sedação, recorrendo a uma escala de sedação clínica validada, tal como a Escala de agitação e sedação de Richmond (RASS). Deve dispor de equipamento de medição da concentração fornecida e da concentração final de expiração de isoflurano.

As doses de iniciação e bólus nunca devem ser realizadas manualmente, consulte as instruções de utilização (IU) disponibilizadas juntamente com o Sedaconda ACD.

<u>Posologia</u>

Indução
Ao iniciar o tratamento, a seringa Sedaconda ACD para anestesia deverá ser preparada com um volume de 1,2 ml.

Dose inicial e titulação de dose

A taxa inicial recomendada de bombeamento da seringa é de 3 ml/hora. Ajustes à taxa de bombeamento devem ser realizados de 0,5-1,0 ml/hora. Para aumentar rapidamente a sedação, pode ser programado um bólus de 0,3-0,5 ml, administrado através da bomba da seringa. O tratamento com outros sedativos pode ser interrompindo, normalmente, uma vez iniciado o tratamento com Sedaconda.

Dose de manutenção
A taxa de bombeamento da seringa para um determinado alvo de sedação deve ser ajustada conforme a ventilação-minuto (MV) do doente. O aumento da ventilação-minuto do doente requer um aumento da taxa de bombeamento para manter as concentrações de final de expiração de isoflurano necessárias e o nível de sedação.

Na ausência de outros sedativos, mas com administração intravenosa contínua de opioides, as taxas normais de manutenção da bomba da seringa para alcançar uma RASS de -1 a -4, são de aproximadamente 0,4 ml/hora por litro de MV, correspondendo a uma taxa de bombeamento de aproximadamente 3 ml/hora para um doente com uma MV de 7 l. A taxa de bombeamento deve ser ajustada ao objetivo de sedação específico, tendo em consideração a idade do doente e condição clínica, assim como o uso concomitante de sedativos que atuem no Sistema Nervoso Central.
Podem ser necessárias taxas de bombeamento até 14 ml/hora. Os requisitos de dose normalmente não aumentam com o tempo, a menos que seja descontinuada, durante o tratamento, a utilização concomitante de sedativos com efeitos no Sistema Nervoso Central.

A concentração de isoflurano final de expiração máxima recomendada a longo prazo durante a sedação é de 1,0 %, embora possam ser utilizados períodos curtos de até 1,5%, por exemplo, durante procedimentos curtos (p.ex. reposicionamento do doente) que requerem uma sedação ligeiramente mais profunda. Para procedimentos curtos ou para aumentar a sedação rapidamente, pode ser administrado através da bomba da seringa um bólus programado de 0,3 a 0,5 ml.

Durante procedimentos que envolvam instrumentalização da via aérea, tal como broncoscopia, podem ser necessários outros sedativos de curta duração, de forma a manter uma sedação adequada.

Avaliação clínica do nível de sedação
Durante as primeiras duas horas ou até que a profundidade de sedação alvo seja atingida e estabilizada, são recomendadas avaliações frequentes do nível de sedação, recorrendo a escalas de sedação validadas para orientar a titulação da dose. Em seguida, a profundidade de sedação deve ser avaliada no mínimo a cada 4 horas.

Durante o bloqueio neuromuscular contínuo, a avaliação clínica da profundidade de sedação não pode ser prontamente avaliada. Nestes doentes, a concentração final de expiração de isoflurano é informativa.

Populações especiais

Idosos
Em adultos, o avanço da idade está associado a maior sensibilidade ao isoflurano e, por conseguinte, os requisitos de dose podem ser inferiores em doentes idosos.

Compromisso renal
Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal, ver secção 5.2.

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal, ver secção 5.2. O isoflurano deve ser utilizado com precaução em doentes com cirrose, hepatite viral ou outras doenças hepáticas pré-existentes (ver secção 4.4.).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Sedaconda em crianças com 0-18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração
Sedaconda destina-se ao uso por inalação.

Sedaconda deve ser apenas administrado através do dispositivo de distribuição Sedaconda ACD e aplicado através da Seringa Sedaconda, utilizando o Adaptador de Enchimento de Sedaconda. Sedaconda ACD é um Permutador Modificado de Calor Passivo (HME) e como tal adiciona espaço morto ao circuito de respiração. O estado ventilatório do doente deve ser considerado ao selecionar o tamanho de Sedaconda ACD, ver as Instruções de Utilização entregues em conjunto com Sedaconda ACD.

Sedaconda deve estar à temperatura ambiente quando utilizado.
Ver a secção 6.6 para mais informação sobre a utilização do Adaptador de Enchimento de Sedaconda.

4.3 Contraindicações

Sedaconda está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao isoflurano ou outros agentes anestésicos halogenados voláteis.

Está também contraindicado em doentes com suscetibilidade genética conhecida ou suspeita de hipertermia maligna.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pode ocorrer hipotensão e depressão respiratória à medida que a dose de isoflurano é aumentada e a sedação é aprofundada.

Não existem dados suficientes relativamente ao uso de isoflurano em doentes hipovolémicos, hipotensos e debilitados. O isoflurano deve ser administrado com precaução nestes doentes. Deve ser considerada uma dose mais baixa nestes doentes.

A experiência é limitada no uso contínuo de isoflurano em períodos superiores a 48 horas. O uso de isoflurano em períodos superiores a este deve ser regularmente reavaliado.

Durante a sedação com isoflurano, a pressão intracraniana (PIC) pode aumentar ligeiramente, ver secção 5.1.
Deve ser tomada precaução ao administrar isoflurano a doentes com PIC aumentada, devendo esta ser monitorizada nestes doentes.

Hipertermia maligna

Em indivíduos suscetíveis, a sedação com isoflurano pode desencadear um estado músculo-esquelético hipermetabólico, levando a uma elevada necessidade de oxigénio e à síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. Esta síndrome inclui sintomas

não específicos tais como rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmias e tensão arterial instável. (Deve ser tido em consideração que muitos destes sintomas não específicos podem surgir com anestesia ligeira, hipoxia aguda, sepsia etc.) Um aumento no metabolismo geral pode ser refletido por um aumento da temperatura (que pode aumentar rapidamente no início ou no fim do episódio, mas que usualmente não é o primeiro sinal de metabolismo aumentado). Pode surgir um aumento de PCO_2 e um decréscimo de PaO_2 e pH, pode surgir hipercalémia e défice de base. O tratamento inclui a descontinuação de agentes desencadeantes (por exemplo, o isoflurano), administração intravenosa de dantroleno sódico e aplicação de terapêutica de suporte. Estas terapêuticas incluem esforços vigorosos para restaurar a normal temperatura corporal, suporte respiratório e circulatório como indicado, e gestão de alterações dos eletrólitos-líquidos ácido-base. (Consultar a informação do produto dantroleno sódico intravenoso para informação adicional sobre a gestão de doentes.) Pode ocorrer mais tarde falência renal.

Hipercaliemia

A utilização de agentes anestésicos inalatórios tem sido associada a casos raros de aumento dos níveis de potássio sérico, que resultaram em arritmias cardíacas e morte em doentes pediátricos durante o período pós-operatório. Doentes com doença neuromuscular latente e confirmada, particularmente a distrofia muscular de *Duchenne*, aparentam ser os mais vulneráveis. O uso concomitante de succinilcolina tem sido associado com a maioria, mas não com todos os casos. Estes doentes também experienciaram aumentos significativos dos níveis séricos de creatinaquinase e, em alguns casos, alterações na urina consistentes com mioglobinúria. Apesar das semelhanças com a hipertermia maligna, nenhum dos doentes apresentou sinais ou sintomas de rigidez muscular ou de estado hipermetabólico.

Geral

O isoflurano pode causar depressão respiratória, a qual pode ser aumentada por pré-medicação com psicotrópicos ou outros medicamentos originadores de depressão respiratória, ver secção 4.8.

Todos os relaxantes musculares comumente utilizados, são claramente potenciados pelo isoflurano, sendo o efeito mais profundo com relaxantes musculares não despolarizantes.

A potencialização da fadiga neuromuscular pode ser observada em doentes com doenças neuromusculares, tais como miastenia grave. O isoflurano deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Deve ser tomada precaução ao administrar anestésicos gerais, incluindo isuflorano, a doentes com doenças mitocondriais.

É importante a manutenção de uma hemodinâmica normal, de forma a evitar a isquemia do miocárdio em doentes com doença da artéria coronária.

Foram descritos casos de prolongamento do intervalo QT associado a torsade de pointes (em casos excecionais, fatal). Deve ser tomada precaução quando administrado isoflurano a doentes em risco de prolongamento do intervalo QT.

Os relatórios evidenciam que em casos muito raros, o isoflurano pode originar lesões hepáticas que vão desde ligeiros aumentos transitórios de enzimas hepáticas a necrose hepática fatal. Têm sido notificados casos em que a exposição prévia a hidrocarbonetos halogenados anestésicos, especialmente se num intervalo inferior a 3 meses, pode aumentar o potencial para lesão hepática.

Condições como cirrose, hepatite viral ou outra doença hepática pré-existente podem ser uma razão para selecionar um método de sedação diferente do isoflurano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contraindicadas

Inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (IMAO)
Risco de crise durante a sedação. O uso de isoflurano deve ser evitado durante 15 dias após a última utilização de um inibidor MAO.

Associações que requerem precauções na utilização

Medicamentos beta-simpaticomiméticos como a isoprenalina e medicamentos alfa- e beta-simpaticomiméticos como a adrenalina e noradrenalina
Estes devem ser utilizados com precaução durante a sedação com isoflurano, devido a um risco potencial de arritmia ventricular. Num estudo aleatorizado e controlado de isoflurano *vs* propofol para sedação em doentes mecanicamente ventilados, onde mais de 80% dos doentes em ambos os grupos receberam noradrenalina, a arritmia ventricular ocorreu em 1 dos 150 doentes sedados com isoflurano.

Simpaticomiméticos de ação indireta (anfetaminas e seus derivados, psicoestimulantes, supressores de apetite, efedrina e seus derivados):
Risco de hipertensão. A utilização de isoflurano deve ser idealmente evitada durante vários dias após a última utilização de simpaticomiméticos de ação indireta.

Adrenalina, por administração subcutânea ou gengival:
Risco de arritmia ventricular grave como consequência do aumento do batimento cardíaco. Dados limitados sugerem que a infiltração subcutânea de até 0,25 mg (50 ml de solução 1: 200 000) de adrenalina a um adulto com 70 kg não induz arritmias ventriculares, na ausência de hipóxia miocárdica coexistente.

Beta-bloqueadores:
As reações de compensação cardiovascular podem ser comprometidas por beta-bloqueadores.

Antagonistas do cálcio, em particular derivados da diidropiridina:
O isoflurano pode levar a uma hipotensão acentuada em doentes tratados com antagonistas do cálcio. Deve ser tomada precaução para o uso concomitante de antagonistas do cálcio com anestésicos inalatórios, incluindo isuflorano, devido ao risco de efeito aditivo inotrópico negativo.

Opioides, benzodiazepinas e outros medicamentos sedativos:
Os opioides, benzodiazepinas e outros medicamentos sedativos estão associados a depressão respiratória, devendo ser tomada precaução quando administrados concomitantemente com isoflurano.

Relaxantes musculares:
Todos os relaxantes musculares usualmente utilizados são acentuadamente potenciados pelo isoflurano, sendo o efeito mais profundo com medicamentos não despolarizantes. A neostigmina irá antagonizar o efeito dos relaxantes não despolarizantes mas não possui efeito no relaxamento muscular devido ao isoflurano.

Isoniazida:
O uso de isoflurano e isoniazida pode leva à potenciação de efeitos hepatotóxicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados, ou existem, mas em quantidade limitada de dados referentes à utilização de isoflurano em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva, ver secção 5.3. O isoflurano tem um efeito relaxante no útero com potencial risco de sangramento do útero. Isoflurano só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício for superior ao potencial risco.

Amamentação

Não se sabe se o isoflurano ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Dado que muitas substâncias ativas são excretadas no leite materno, deve ser tomada precaução quando administrado isoflurano durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de fertilidade em humanos. Estudos em animais não mostraram efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina, ver secção 5.3.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Este medicamento pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O doente não deve conduzir ou utilizar máquinas durante pelo menos 24 horas após a sedação com isoflurano. Alterações comportamentais e na função intelectual podem persistir até 6 dias após a utilização de isoflurano como um anestésico. Isto deve ser tido em consideração quando os doentes retomam atividades diárias normais, incluindo a condução ou utilização de maquinaria pesada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas durante a administração de isoflurano são, em geral, prolongamentos dose-dependentes dos efeitos fármacofisiológicos e incluem depressão respiratória, hipotensão e arritmias. Os efeitos indesejáveis graves incluem hipertermia maligna, reações anafiláticas e reações adversas no fígado (ver secções 4.4 e 4.8).

Foi observada paragem cardíaca com a inalação de agentes anestésicos gerais, incluindo o isoflurano.

Resumo tabelado de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raras (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A tabela 1 abaixo apresenta as reações adversas notificadas em experiência pós-comercialização da administração de isoflurano por via inalatória para anestesia geral. A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis, pelo que é "desconhecido".

Tabela 1. Resumo das reações adversas mais frequentes

Classe de Sistema de Órgãos (SOC)	Frequência	Reação Adversa
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido Desconhecido	Reação anafilática[1] Hipersensibilidade[1]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido Desconhecido	Hipercaliemia[2] Glicemia aumentada
Perturbações do foro psiquiátrico	Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Agitação Delírio Humor modificado
Doenças do sistema nervoso	Desconhecido Desconhecido	Convulsão Debilidade mental
Cardiopatias	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Arritmia Bradicardia Paragem cardíaca Intervalo QT prolongado do ECG Taquicardia Torsade de pointes
Vasculopatias	Desconhecido	Hipotensão[2]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Broncoespasmo Dispneia[1] Síbilo[1] Depressão respiratória Laringoespasmo
Doenças gastrointestinais	Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Íleo Vómito Náuseas
Afeções hepatobiliares	Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Necrose hepática[2] Lesão traumática hepatocelular[2] Bilirrubinemia aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Cara inchada[1] Dermatite de contacto[1] Erupção cutânea[1]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido Desconhecido	Mioglobinúria Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	Desconhecido Desconhecido	Creatininemia aumentada Ureia no sangue diminuída
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Hipertermia maligna[2] Mal-estar torácico[1] Arrepios
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido	Número de leucócitos aumentado[1] Enzima hepática aumentada[2] Fluoretos aumentados[1] Electroencefalografia anormal Coleresterolemia diminuída Fosfatase alcalina no sangue diminuída Creatinafosfoquinase no sangue aumentada

[1] Ver secção 4.8 Descrição de efeitos adversos selecionados
[2] Ver secção 4.4

A eficácia e segurança de Sedoconda para sedação de doentes ventilados mecanicamente utilizando o dispositivo de distribuição Sedaconda ACD foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, controlado, aberto e multicêntrico, SED001. Uma coorte mista de doentes cirúrgicos e médicos que necessitam de ventilação mecância e sedação foi incluída. O doentes foram aleatorizados para receberem isoflurano (n=150) ou propofol (n=151) como os únicos sedativos até 48±6 horas, ou até extubação. A tabela 2 apresenta a frequência de notificação das reações adversas deste estudo, para doentes sedados com Sedaconda.

Tabela 2. Frequência de reações adversas a medicamentos durante a sedação com Sedaconda (n=150) no estudo SED001, excluindo eventos notificados por doentes individuais

Classe de Sistema de Órgãos (SOC) Termo preferencial	**Frequência**
Cardiopatias	
Taquicardia	Frequente
Taquicardia sinusal	Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	
Delírio	Frequente
Agitação	Frequente
Vasculopatias	
Hipotensão	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	
Creatinafosfoquinase aumentada no sangue	Frequente
Doenças gastrointestinais	
Náuseas	Frequente
Vómito	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Delírio pós-operatório	Frequente

Descrição de efeitos adversos selecionados

Número de leucócitos
Foram observados aumentos transitórios no número de leucócitos, mesmo na ausência de stress cirúrgico.

Hipersensibilidade
Foram notificados casos raros de hipersensibilidade (incluindo dermatite de contacto, erupção cutânea, dispneia, síbilo, mal-estar torácico ou reação anafilática), particularmente em associação com exposição profissional a longo-prazo a agentes anestésicos inalados, incluindo isoflurano. Estas reações foram confirmadas em ensaios clínicos (por exemplo, pelo desafio com metacolina). A etiologia das reações anafiláticas experienciadas durante a exposição a anestésicos inalatórios é, contudo, pouco clara devido ao fator de confundimento da exposição a múltiplos medicamentos concomitantes, muitos dos quais são conhecidos por causar tais reações.

Fluoreto sérico inorgânico
Pode ocorrer um ligeiro aumento do fluoreto sérico inorgânico durante e após a sedação com isoflurano, devido ao baixo nível de biodegradação deste medicamento. Não existem dados que indiquem que estes níveis de fluoreto sérico inorgânico observados causem

toxicidade renal (média 25 micromol/l após 48h de sedação com isoflurano num estudo, em concordância com outros estudos com exposição similar ou superior).

Populações especiais

Doença neuromuscular
A utilização de agentes anestésicos inalatórios foi associada a casos raros de aumento dos níveis de potássio sérico, que resultaram em arritmias cardíacas e morte em doentes pediátricos durante o período pós-operatório. Os doentes com doença neuromuscular latente bem como confirmada, em particular a distrofia muscular de *Duchenne*, parecem ser os mais vulneráveis (ver secção 4.4).

Idosos
Normalmente, são necessárias concentrações inferiores de isoflurano para manter a sedação em doentes idosos (ver secção 4.2).

População pediátrica
A utilização de agentes anestésicos inalatórios foi associada a casos raros de aumentos dos níveis de potássio, que resultaram em arritmias cardíacas e morte em doentes pediátricos durante o período pós-operatório, ver secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Infarmed I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Concentrações superiores de isoflurano podem induzir hipotensão e depressão respiratória. É recomendada a monitorização da tensão arterial e respiração. Em caso de sobredosagem grave, a remoção de Sedaconda ACD facilita uma eliminação mais rápida. Em casos menos graves, a bomba da seringa é cessada até a concentração de isoflurano ter diminuído. Podem ser necessárias medidas de suporte para corrigir a hipotensão e a depressão respiratória, resultantes de níveis de sedação excessivamente profundos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.1 Sistema Nervoso Central, Anestésicos gerais, código ATC: N01AB06

Mecanismo de ação

O isoflurano possui propriedades sedativas e anestésicas. Apesar do mecanismo para a ação anestésica não ser completamente percebido, é de aceitação geral que os anestésicos voláteis alteram a função neuronal através da modulação da transmissão sináptica excitatória e inibitória. Pensa-se que a ação anestésica do isoflurano é mediada por múltiplos mecanismos, incluindo efeitos agonistas nos canais de iões de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e recetores de glicina e efeitos antagónicos nos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA) no sistema nervoso central para produzir amnésia e sedação. Em geral os anestésicos voláteis também possuem locais de ação dentro da medula espinhal que contribuem para o relaxamento músculo-equelético e inibição da sinalização nociceptiva aferente.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes ventilados mecanicamente, o isoflurano induz, dependendo da dose, uma profundidade crescente de sedação em concentrações finais de aproximadamente 0,2% a 1,0%.

O isoflurano tem baixa solubilidade (coeficiente de partição gás/sangue igual a 1,4), permitindo um início rápido e previsível da recuperação da sedação. O regresso da vigília como tempo para regressar à RASS ≥0 (calmo e desperto) e recuperação cognitiva, avaliada como a capacidade de seguir comandos verbais, ocorre tipicamente entre 10 e 60 minutos após o fim da administração de isoflurano.

A tensão arterial é reduzida em relação direta ao aumento das concentrações de isoflurano, principalmente devido à vasodilatação periférica, ver secção 4.4.

O isoflurano a 0,6% e concentrações de final de expiração mais elevadas induzem a broncodilatação ao reduzir o tónus muscular liso das vias aéreas em doentes refratários a β-antagonistas. O mecanismo pode envolver óxido nítrico e prostaglandinas libertadas pelo endotélio.

Foram observados efeitos anti-epiteliais em concentrações de final de respiração de aproximadamente 0,8 - 0,9 %.

O isoflurano tem um efeito cerebral vasodilatador, ver secção 4.4.

Eficácia e segurança clínicas

Foi avaliada a eficácia e segurança de Sedaconda para a sedação de doentes ventilados mecanicamente utilizando o dispositivo de distribuição Sedaconda ACD, num estudo clínico aleatorizado, controlado, aberto e multicêntrico, SED001. Foi incluída uma coorte mista de doentes cirúrgicos e médicos com uma média (DP) de 43,1 (±17,7) de Classificação da Fisiologia Aguda Simplicada II (SAPS II) que requer ventilação mecânica e sedação com um objetivo RASS de -1 a -4. Os doentes foram aleatorizados para isoflurano (n=150) ou propofol (n=151) como os únicos sedativos até 48 ±6 horas ou para extubação, o que quer que tenha sido primeiro. Os opioides IV foram administrados conforme necessário, de acordo com a Escala Comportamental de Dor (BPS). Os doentes ainda entubados às 48 ±6 horas foram convertidos ao padrão de cuidados.

Parâmetros de eficácia

Eficácia da sedação no SED001
Sedaconda demonstrou ser não-inferior ao propofol em proporção ao tempo na profundidade de sedação alvo (RASS -1 a -4) (diferença na proporção de isoflurano *versus* propofol, média de -0,452%, IC95% -2,996 a 2,093). Os doentes permaneceram na profundidade de sedação alvo mais de 90% do tempo, tanto para o isoflurano como para o propofol.

A pontuação média da RASS para os dias 1 e 2 do respetivo tratamento foi comparável. Para doentes tratados com o isoflurano, a taxa média da bomba (DP) foi de 0,4 (±0,2) ml/hora por L minuto de ventilação. Isto resultou numa concentração média (DP) de final de expiração de isoflurano de 0,45 (±0,2)%.

Emergência e tempo para extubação
No SED001, o tempo medinano (IQR) até à emergência, até atingir a RASS ≥0 (calmo e desperto), após fim da sedação foi de 20 (10, 30) minutos no grupo de isoflurano, e de 30 (11, 120) minutos no grupo de propofol.

O tempo para a extubação foi curto para a maioria dos doentes em ambos os braços de tratamento. Os doentes do grupo isoflurano tiveram um tempo médio (IQR) para extubação de 30 (10, 136) minutos e os doentes do grupo propofol tiveram um tempo médio (IQR) para extubação de 40 (18, 125) minutos. Em duas horas, cerca de 75 % de todos os doentes foram extubados.

Requisitos de opioides e pontuações BPS no SED001
Mais de 98 % dos doentes receberam analgesia opioide durante a sedação do estudo, tendo a maioria recebido sufentanil. As necessidades de opioides foram significativamente menores para o grupo isoflurano em comparação com o grupo propofol para o período global de sedação, p=0,004. A pontuação média de BPS permaneceu baixa e foi comparável entre os dois braços de tratamento com uma mediana de 3,1 em cada grupo.

População pediátrica

Não existem dados de eficácia pediátrica de estudos controlados, mas o isoflurano tem sido utilizado como sedativo em crianças. A experiência em vários pequenos estudos relatou doses para sedação semelhantes às dos estudos em adultos, entre 0,3 e 0,9% de concentração de isoflurano no final de expiração.
Em vários estudos foi observada disfunção neurológica reversível em crianças, principalmente quando sedadas com isoflurano durante >24 horas. A disfunção neurológica não foi geralmente observada com sedação com isoflurano durante 12 horas ou menos. Os sintomas neurológicos notificados foram ataxia, agitação, movimentos não propositados, alucinações, e confusão com duração até 72 horas. Num estudo, todos os doentes com disfunção neurológica tinham recebido pelo menos 70 horas CAM de isoflurano. Os sintomas desapareceram dentro de 2 horas após a descontinuação do isoflurano e responderam ao tratamento farmacológico para a descontinuação de opioides.

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Sedaconda em um ou mais subgrupos da população pediátrica para sedação de doentes ventilados mecanicamente. Ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Geralmente, a absorção de agentes anestésicos voláteis depende da sua solubilidade, do débito cardíaco do doente e das pressões parciais alveolares a venosas. A absorção alveolar é rápida após a inalação de isoflurano.

Distribuição

O isoflurano é altamente lipofílico e atravessa rapidamente as membranas biológicas. O coeficiente sangue/gás é de 1,4 e o coeficiente cérebro/sangue de 1,6. Após rápida

absorção alveolar por inalação, o isoflurano transportado pelo sangue atinge vários órgãos, onde o cérebro é o principal órgão alvo.

Biotransformação

O isoflurano sofre uma biotransformação mínima no homem. Menos de 0,2 % do isoflurano absorvido é recuperado como metabolitos urinários inativos. O metabolismo é mediado pelo CYP2E1 e começa com a oxidação, levando ao ácido trifluoroacético (TFA) e ao difluorometanol. O difluorometanol é ainda metabolizado em ião flúor. O nível sérico médio de fluoreto inorgânico nos doentes que administram isoflurano para sedação até 48 horas situa-se entre 20 e 25 micromol/L. Não foram registados sinais de lesão renal após a administração de isoflurano.

Eliminação

A eliminação do isoflurano é realizada quase exclusivamente na sua forma inalterada através das vias respiratórias. Em média, 95 % do isoflurano é eliminado através desta via.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência renal. Contudo, como a excreção renal de isoflurano é mínima, não se preveem efeitos sobre a exposição ao isoflurano em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com deficiência hepática. Contudo, uma vez que o metabolismo do isoflurano é mínimo, não se preveem efeitos sobre a exposição ao isoflurano em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos publicados em animais (incluindo primatas) em doses que resultam em anestesia leve a moderada demonstram que o uso de agentes anestésicos durante o período de crescimento rápido do cérebro ou sinaptogénese resulta em perda celular no cérebro em desenvolvimento que pode ser associada a deficiências cognitivas prolongadas. O significado clínico destes resultados não clínicos não é conhecido.

Os efeitos na fertilidade foram examinados em ratos machos e fêmeas expostos a concentrações anestésicas de isoflurano antes do acasalamento. O isoflurano não teve efeitos nem na fertilidade masculina nem na feminina. Estudos em ratos fêmeas expostos ao isoflurano antes e durante a gravidez e ratos machos expostos ao isoflurano durante a espermatogénese e durante o acasalamento não mostraram efeitos indesejáveis na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Após conectar o Adaptador de Enchimento de Sedaconda: 14 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC. Conservar o frasco na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Vidro âmbar tipo III nominal de 100 ml ou frasco de 250 ml com tampa de rosca preta e cone de polietileno.

Apresentações:
6 x 100 ml
6 x 250 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Adaptador de Enchimento de Sedaconda

Remover a tampa do frasco de Sedaconda conectando o Adaptador de Enchimento de Sedaconda, como apresentado nas instruções de utilização, que são entregues juntamente com o Adaptador de Enchimento. Uma vez ligado ao frasco, o Adaptador de Enchimento e a tampa de fecho que o acompanha substituem a tampa. Colocar a tampa de fecho do adaptador entre utilizações.

Limpeza e ambiente de trabalho
Devem ser tomadas precauções para evitar o derrame e a poluição do ar durante o tratamento com Sedaconda. Estas precauções incluem ventilação geral adequada na Unidade de Cuidados Intensivos, a utilização de um sistema de limpeza bem desenhado, instruções de trabalho para a minimização de fugas e derrames aquando da utilização de Sedaconda, e manutenções periódicas aos equipamentos para a minimização de derrames. Estas medidas devem mostrar evidência de serem efetivas em manter a exposição ocupacional em níveis baixos.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sedana Medical AB
Vendevägen 89
SE-182 32 Danderyd
Suécia

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo XXXXXXX no Infarmed I.P.

Nº de Registo XXXXXXX no Infarmed I.P.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}