

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sedaconda, 100 % V/V, płyn do sporządzania inhalacji parowej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Izofluran 100 % V/V

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Płyn do sporządzania inhalacji parowej

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Sedaconda jest wskazany do sedacji u dorosłych pacjentów wentylowanych mechanicznie w trakcie intensywnej opieki medycznej.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy Sedaconda powinien być podawany wyłącznie przez personel medyczny zaznajomiony z postępowaniem z pacjentami wentylowanymi mechanicznie za pomocą wyrobu medycznego Sedaconda ACD (Anesthetic Conserving Device) i farmakodynamiką izofluranu.

Izofluran powinien być podawany wyłącznie w odpowiednio wyposażonym środowisku przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z wziewnymi produktami znieczulającymi (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Sedaconda należy podawać wyłącznie za pośrednictwem wyrobu medycznego Sedaconda ACD, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo sedacji wziewnej izofluranem określono wyłącznie za pomocą wyrobu medycznego Sedaconda ACD.

Produkt leczniczy Sedaconda należy stosować wyłącznie u pacjentów zaintubowanych lub po tracheotomii z zabezpieczonymi drogami oddechowymi.

Podczas sedacji do ustalania dawkowania powinno stosować się kliniczną ocenę głębokości sedacji za pomocą zwalidowanej klinicznej skali sedacji, takiej jak Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Powinien być dostępny sprzęt do pomiaru dostarczanego i końcowo-wydechowego stężenia izofluranu.

Dawki primingu i bolusa nigdy nie powinny być podawane ręcznie, patrz Instrukcja użycia (IFU) dostarczona razem z wyrobem medycznym Sedaconda ACD.

### Dawkowanie

#### *Priming*

Rozpoczynając leczenie, linię leku znieczulającego Sedaconda ACD należy zagruntować objętością 1,2 ml.

#### *Dawka początkowa i dostosowywanie dawki*

Zalecana początkowa prędkość pompy strzykawkowej wynosi 3 ml/godzinę. Regulacja szybkości przepływu powinna odbywać się stopniowo co 0,5-1,0 ml/godzinę. Aby szybko zwiększyć poziom sedacji, można podać zaprogramowany bolus 0,3-0,5 ml za pomocą pompy. Po rozpoczęciu postępowania z produktem leczniczym Sedaconda można zwykle odstawić inne leki uspokajające.

### *Dawka podtrzymująca*

Szybkość pompy strzykawkowej dla danego docelowego poziomu sedacji należy dostosować, aby odpowiadała minutowej wentylacji pacjenta (MV). Zwiększenie MV zwykle wymaga zwiększenia szybkości przepływu w celu utrzymania wymaganych końcowo-wydechowych stężeń izofluranu i poziomu sedacji.

W przypadku braku innych leków uspokajających, ale przy ciągłym dożylnym podawaniu opioidów, typowa prędkość podtrzymująca pomp w celu osiągnięcia RASS -1 do -4 wynosi około 0,4 ml/godzinę na litr MV, co przekłada się na szybkość przepływu około 3 ml/godzinę dla pacjenta z MV równą 7 l. Szybkość przepływu należy dostosować do konkretnego celu sedacji, biorąc pod uwagę wiek i stan zdrowia pacjenta, jak również stosowane leki uspokajające działające ośrodkowo. Może być wymagana prędkość przepływu do 14 ml/godzinę. Wymagana dawka zwykle nie zwiększa się z upływem czasu, chyba że w trakcie postępowania zostaną wyeliminowane stosowane jednocześnie leki uspokajające działające ośrodkowo.

Maksymalne zalecane długoterminowe stężenie końcowo-wydechowe izofluranu podczas sedacji wynosi 1,0%, chociaż można stosować krótkie okresy do 1,5%, na przykład podczas krótkich zabiegów (np. zmiana pozycji pacjenta), które wymagają nieco głębszej sedacji. W przypadku krótkich zabiegów - lub w celu szybkiego zwiększenia stopnia sedacji - można podać zaprogramowany bolus 0,3-0,5 ml za pomocą pompy.

Podczas zabiegów związanych z użyciem sprzętu w obrębie dróg oddechowych, takich jak bronchoskopia, w celu utrzymania odpowiedniej sedacji mogą być potrzebne inne krótko działające leki uspokajające.

### *Kliniczna ocena głębokości sedacji*

W ciągu pierwszych dwóch godzin lub do chwili osiągnięcia docelowej głębokości sedacji i jej stabilności, do momentu dostosowania dawki zaleca się częste oceny poziomu sedacji przy użyciu zwalidowanej skali sedacji. Potem głębokość sedacji należy oceniać co najmniej co 4 godziny.

Podczas ciągłej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego nie można łatwo ocenić klinicznej głębokości sedacji. U tych pacjentów wartość stężenia końcowo-wydechowego izofluranu ma charakter informacyjny.

## **Specjalne populacje pacjentów**

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U dorosłych proces starzenia się wiąże się z większą wrażliwością na izofluran, dlatego u pacjentów w podeszłym wieku wymagane dawki mogą być mniejsze.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 5.2.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 5.2. Izofluran należy stosować ostrożnie u pacjentów z marskością wątroby, wirusowym zapaleniem wątroby lub inną istniejącą wcześniej chorobą wątroby (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Sedaconda u dzieci w wieku od 0 do 18 lat nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Sedaconda jest przeznaczony do podania wziewnego

Produkt leczniczy Sedaconda powinien być podawany wyłącznie z pomocą wyrobu medycznego Sedaconda ACD i dostarczany ze strzykawki Sedaconda, napełnianej za pomocą Adaptera do Napełniania Sedaconda. Wyrób medyczny Sedaconda ACD jest zmodyfikowanym Wymiennikiem Ciepła i Wilgoci (HME - Heat and Moisture Exchanger ) i jako taki dodaje martwą przestrzeń do obwodu oddechowego. Przy wyborze rozmiaru wyrobu medycznego Sedaconda ACD należy wziąć pod uwagę stan wentylacji pacjenta, patrz Instrukcja użycia dostarczona razem z wyrobem medycznym Sedaconda ACD.

Podczas stosowania produktu leczniczego Sedaconda powinien on mieć temperaturę pokojową. Więcej informacji na temat używania Adaptera do Napełniania Sedaconda znajduje się w punkcie 6.6

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Sedaconda jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na izofluran lub inne halogenowe leki znieczulające.

Produkt jest także przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej hipertermii złośliwej.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W miarę zwiększania dawki izofluranu i pogłębiania sedacji może wystąpić niedociśnienie i depresja oddechowa.

Stosowanie izofluranu u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem i osłabieniem nie zostało szczegółowo zbadane. Należy zachować ostrożność podając izofluran takim pacjentom. U tych pacjentów można rozważyć mniejszą dawkę. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkim wstrząsem, którzy nie reagują na leczenie lekami wazopresyjnymi.

Doświadczenie dotyczące ciągłego podawania przez okres dłuższy niż 48 godzin jest ograniczone.

Izofluran należy stosować przez okres dłuższy niż 48 godzin tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Podczas sedacji izofluranem ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP) może nieznacznie wzrosnąć, patrz punkt 5.1. Należy zachować ostrożność podając izofluran pacjentom z podwyższonym ICP i u tych pacjentów ICP powinno być monitorowane.

##### Hipertermia złośliwa

U podatnych osób sedacja izofluranem może wywołać stan hipermetaboliczny mięśni szkieletowych prowadzący do wysokiego zapotrzebowania na tlen i zespołu klinicznego zwanego hipertermią złośliwą. Zespół obejmuje niespecyficzne cechy, takie jak sztywność mięśni, tachykardia, tachypnoe, sinica, arytmia i wahania ciśnienia krwi. Należy również zauważyć, że wiele z tych niespecyficznych objawów może pojawić się podczas lekkiego znieczulenia, ostrej hipoksji, posocznicy, itp. Wzrost ogólnego metabolizmu może objawiać się podwyższoną temperaturą (która może gwałtownie wzrosnąć wcześniej lub później zależnie od przypadku, ale zwykle nie jest pierwszą oznaką przyspieszonego metabolizmu). Może dojść do zwiększenia wartości  $PCO_2$ , a zmniejszenia  $PaO_2$  i pH oraz może pojawić się hiperkaliemia i niedobór zasad. Leczenie obejmuje odstawienie leków wyzwalających (np. izofluranu), dożylnie podanie soli sodowej dantrolenu i zastosowanie leczenia wspomagającego. Taka terapia obejmuje energiczne wysiłki w celu przywrócenia normalnej temperatury ciała, wspomaganie oddychania i krążenia, zgodnie ze wskazaniami, oraz leczenie zaburzeń równowagi elektrolitowo-płynowo-kwasowo-zasadowej. Aby uzyskać dodatkowe informacje na temat prowadzenia pacjenta, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi soli sodowej dantrolenu do podawania dożylnego. W późniejszym okresie może wystąpić niewydolność nerek.

##### Hiperkaliemia

Stosowanie wżewnych leków znieczulających wiąże się z rzadkim wzrostem stężenia potasu w surowicy krwi, co powodowało zaburzenia rytmu serca i zgonu u dzieci w okresie pooperacyjnym. Wydaje się, że największe zagrożenie występuje u pacjentów z utajoną i jawną chorobą nerwowo-mięśniową, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. Z większością tych przypadków, ale nie ze wszystkimi, związane było jednoczesne stosowanie sukcyńlocholino. Pacjenci ci doświadczyli również znacznego zwiększenia poziomu kinazy kreatynowej w surowicy oraz - w niektórych przypadkach - zmian w moczu wskazujących na mioglobiniurię. Pomimo podobieństwa objawów do obserwowanych w hipertermii złośliwej, żaden z tych pacjentów nie wykazywał oznak lub objawów przedmiotowych i podmiotowych sztywności mięśni lub stanu hipermetabolicznego. Zaleca się wczesną i agresywną interwencję w celu leczenia hiperkaliemii i opornych arytmii, a następnie przeprowadzenie oceny w kierunku utajonej choroby nerwowo-mięśniowej.

## Ogólne

Izofluran może powodować depresję oddechową, którą może nasilać premedykacja narkotyczna lub inne leki powodujące depresję oddechową; patrz punkt 4.8.

Izofluran znacznie nasila działanie wszystkich powszechnie stosowanych leków zwiotczających mięśnie, przy czym działanie to jest najsilniejsze w przypadku niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie.

U pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak miastenia rzekomoporażna można zaobserwować nasilenie zmęczenia nerwowo-mięśniowego. U tych pacjentów izofluran należy stosować ostrożnie.

Należy zachować ostrożność podając leki znieczulające ogólnie, w tym izofluran, pacjentom z zaburzeniami mitochondrialnymi.

Utrzymanie prawidłowej hemodynamiki jest ważne dla uniknięcia niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową.

Informowano o wydłużeniu odstępu QT związanego z zaburzeniami rytmu typu *torsade de pointes* (w wyjątkowych przypadkach powodującego zgon). Należy zachować ostrożność podając izofluran pacjentom z ryzykiem wydłużenia odstępu QT.

Informowano, że izofluran może powodować uszkodzenie wątroby, od łagodnego przemijającego wzrostu enzymów wątrobowych do, w bardzo rzadkich przypadkach, martwicy wątroby powodującej zgon. Informowano, że wcześniejsza ekspozycja na halogenowe węglowodory znieczulające, zwłaszcza jeśli przerwa jest krótsza niż 3 miesiące, może zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby. Marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby lub inna istniejąca wcześniej choroba wątroby może stanowić powód do wybrania innej metody sedacji niż izofluran.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

*Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (MAO):*

Ryzyko sytuacji kryzysowej podczas sedacji. Należy unikać stosowania izofluranu przez 15 dni po ostatnim przyjęciu inhibitora MAO.

### Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

*Leki beta-sympatykomimetyczne, takie jak izoprenalina oraz leki alfa- i beta-sympatykomimetyczne, takie jak adrenalina i noradrenalina:*

Należy je stosować ostrożnie podczas sedacji izofluranem ze względu na potencjalne ryzyko arytmii komorowej. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu, w którym izofluran w porównaniu z propofolem stosowano w sedacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie, w którym ponad 80% pacjentów w obu grupach otrzymywało noradrenalinę, komorowe zaburzenia rytmu wystąpiły u 1 na 150 pacjentów poddanych sedacji izofluranem.

*Sympatykomimetyki o działaniu pośrednim (amfetaminy i ich pochodne, psychostymulanty, leki zmniejszające apetyt, efedryna i jej pochodne):*

Ryzyko nadciśnienia. Najlepiej byłoby unikać stosowania izofluranu przez kilka dni po ostatnim przyjęciu sympatykomimetyków o działaniu pośrednim.

*Adrenalina po podaniu podskórnym lub po podaniu na dziąsła*

Ryzyko poważnej arytmii komorowej w następstwie przyspieszonego tętna. Ograniczone dane sugerują, że podanie podskórne do 0,25 mg (50 ml roztworu 1:200 000) adrenaliny osobie dorosłej o masie ciała 70 kg nie wywołuje komorowych zaburzeń rytmu, pod warunkiem, że nie występuje współistniejąca hipoksja mięśnia sercowego.

*Beta-blokery:*

Beta-adrenolityki mogą osłabiać reakcje kompensacji sercowo-naczyniowej.

*Antagoniści wapnia, w szczególności pochodne dihydropirydyny:*

Izofluran może prowadzić do znacznego niedociśnienia u pacjentów leczonych antagonistami wapnia. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania antagonistów wapnia i wziewnych leków znieczulających, w tym izofluranu, ze względu na ryzyko dodatkowego ujemnego efektu inotropowego.

*Opioidy, benzodiazepiny i inne leki uspokajające:*

Opioidy, benzodiazepiny i inne leki uspokajające są związane z depresją oddechową, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z izofluranem.

*Leki zwiotczające mięśnie:*

Izofluran znacznie nasila działanie wszystkich powszechnie stosowanych leków zwiotczających mięśnie, przy czym działanie to jest najsilniejsze w przypadku leków niedepolaryzujących. Neostygmina będzie antagonizować działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających, ale nie ma wpływu na zwiotczenie mięśni z powodu działania samego izofluranu.

*Izoniazyd:*

Stosowanie izofluranu i izoniazydu może prowadzić do nasilenia działania hepatotoksycznego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest lub istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania izofluranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję; patrz punkt 5.3. Izofluran działa rozkurczająco na macicę z potencjalnym ryzykiem krwawienia z macicy. Leku Sedaconda nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy izofluran i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele substancji czynnych przenika do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność podczas podawania izofluranu kobiecie karmiącej piersią.

##### Płodność

Brak danych dotyczących płodności w przypadku stosowania u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców ani samic; patrz punkt 5.3.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten produkt leczniczy może mieć wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn przez co najmniej 24 godziny po sedacji izofluranem. Zmiany w zachowaniu i sprawności intelektualnej mogą utrzymywać się do 6 dni po zastosowaniu izofluranu jako leku znieczulającego. Należy to wziąć pod uwagę, gdy pacjenci powracają do normalnych codziennych czynności, w tym prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące podczas podawania izofluranu są na ogół zależnym od

dawki nasileniem działania farmakofizjologicznego i obejmują depresję oddechową, niedociśnienie i arytmie. Potencjalne ciężkie działania niepożądane obejmują hipertermię złośliwą, reakcje anafilaktyczne i działania niepożądane ze strony wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Po zastosowaniu wziewnych leków znieczulających, w tym izofluranu, obserwowano zatrzymanie pracy serca.

#### Tabularyczne listy działań niepożądanych

W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu wziewnego izofluranu do znieczulenia ogólnego. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych, dlatego jest klasyfikowana jako „Nieznana”.

**Tabela 1 Podsumowanie najczęściej występujących działań niepożądanych leku**

<b>Klasyfikacja układów i narządów (SOC - System Organ Class)</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana Nieznana	Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup> Nadwrażliwość <sup>1</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana Nieznana	Hiperkaliemia <sup>2</sup> Podwyższone stężenie glukozy we krwi
Zaburzenia psychiczne	Nieznana Nieznana Nieznana	Pobudzenie Majaczenie Zmiana nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana Nieznana	Drgawki Zaburzenia sprawności intelektualnej
Zaburzenia serca	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Zaburzenia rytmu serca Bradykardia Zatrzymanie akcji serca Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Tachykardia Zaburzenia rytmu typu <i>Torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Niedociśnienie <sup>2</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana	Skurcz oskrzeli Duszność <sup>1</sup> Świszczący oddech <sup>1</sup> Depresja oddechowa <sup>2</sup> Skurcz krtani
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nieznana Nieznana Nieznana	Niedrożność jelit Wymioty Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana Nieznana Nieznana	Martwica wątroby <sup>2</sup> Uszkodzenie wątroby <sup>2</sup> Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana Nieznana Nieznana	Obrzęk twarzy <sup>1</sup> Kontaktowe zapalenie skóry <sup>1</sup> Wysypka <sup>1</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana Nieznana	Mioglobinuria Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana Nieznana	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi Obniżone stężenie mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana Nieznana Nieznana	Hipertermia złośliwa <sup>2</sup> Dyskomfort w klatce piersiowej <sup>1</sup> Dreszcze
Badania diagnostyczne	Nieznana Nieznana  Nieznana  Nieznana Nieznana  Nieznana  Nieznana	Podwyższona liczba białych krwinek <sup>1</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>2</sup> Podwyższone stężenie fluoru nieorganicznego <sup>1</sup> Nieprawidłowy zapis elektroencefalogramu Zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi Zmniejszenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

<sup>1</sup>Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>2</sup>Patrz punkt 4.4

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sedaconda w sedacji u pacjentów wentylowanych mechanicznie za pomocą wyrobu medycznego Sedaconda ACD oceniano w randomizowanym, kontrolowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym SED001. Uwzględniono mieszaną kohortę pacjentów chirurgicznych i medycznych wymagających mechanicznej wentylacji i sedacji. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy izofluranu (n = 150) lub grupy propofolu (n = 151) jako jedynych leków uspokajających na okres do 48 ± 6 godzin lub do ekstubacji. Tabela 2 przedstawia częstość zgłaszania działań niepożądanych w tym badaniu u pacjentów poddawanych sedacji za pomocą produktu leczniczego Sedaconda.

**Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku podczas sedacji produktem leczniczym Sedaconda (n = 150) w badaniu SED001 z wyłączeniem zdarzeń zgłaszanych przez pojedynczych pacjentów**

Klasyfikacja układów i narządów (SOC - System Organ Class) Preferowany termin	Częstość
<b>Zaburzenia serca</b> Tachykardia Tachykardia zatokowa	Często Często
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Majaczenie Pobudzenie	Często Często
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Niedociśnienie	Często
<b>Badania diagnostyczne</b> Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Często
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b> Nudności Wymioty	Często Często
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> Majaczenie pooperacyjne	Często

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Liczba białych krwinek*

Przemijające zwiększenie liczby białych krwinek obserwowano nawet przy braku stresu okołoperacyjnego.

### *Nadwrażliwość*

Rzadko zgłaszano nadwrażliwość (w tym kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, duszność, świszczący oddech, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk twarzy lub reakcje anafilaktyczne), szczególnie w związku z długotrwałym narażeniem zawodowym na wziewne leki znieczulające, w tym izofluran. Reakcje te zostały potwierdzone badaniami klinicznymi (np. prowokacja metacholiną). Etiologia reakcji anafilaktycznych występujących podczas wziewnego narażenia na znieczulenie jest jednak niejasna ze względu na mylące narażenie na wiele jednocześnie stosowanych leków, z których wiele powoduje takie reakcje.

### *Nieorganiczny fluorek w surowicy*

Nieznacznie podwyższone poziomy nieorganicznego fluorku w surowicy mogą wystąpić podczas i po sedacji izofluranem ze względu na niski stopień biodegradacji produktu. Brak danych wskazujących na to, że obserwowane stężenia nieorganicznego fluorku w surowicy (średnio 25 mikromoli/l po 48 godzinach sedacji izofluranem w jednym badaniu, zgodnie z innymi badaniami z podobną lub dłuższą ekspozycją) powodują nefrotoksyczność.

## Specjalne populacje pacjentów

### *Schorzenia nerwowo-mięśniowe*

Stosowanie wziewnych leków znieczulających wiąże się z rzadkim wzrostem stężenia potasu w surowicy, co doprowadziło do zaburzeń rytmu serca i zgonu u dzieci w okresie pooperacyjnym. Wydaje się, że najbardziej narażeni są pacjenci z utajoną i jawną chorobą nerwowo-mięśniową, zwłaszcza dystrofią mięśniową Duchenne'a. (patrz punkt 4.4.)

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Do utrzymania sedacji u pacjentów w podeszłym wieku wymagane są zwykle niższe stężenia izofluranu (patrz punkt 4.2).

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie wziewnych leków znieczulających wiązało się z rzadkim zwiększeniem stężenia potasu w surowicy, które powodowało zaburzenia rytmu serca i zgony u dzieci i młodzieży w okresie pooperacyjnym, patrz punkt 4.4.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: +48 22 49-21-301,

fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**



Większe stężenia izofluranu mogą powodować niedociśnienie i depresję oddechową. Zalecane jest ściśle monitorowanie ciśnienia krwi i oddychania. W przypadku poważnego przedawkowania usunięcie wyrobu medycznego Sedaconda ACD umożliwi najszybszą eliminację leku. W mniej poważnych przypadkach pompa strzykawkowa jest zatrzymywana do czasu obniżenia się stężenia izofluranu. Konieczne może być leczenie wspomagające, aby skorygować niedociśnienie i depresję oddechową wynikające ze zbyt głębokiego poziomu sedacji.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grypa farmakoterapeutyczna: układ nerwowy, znieczulenie ogólne, węglowodory chlorowcowane

Kod ATC: N 01 AB 06

#### Mechanizm działania

Izofluran ma właściwości uspokajające i znieczulające. Chociaż dokładny mechanizm działania znieczulającego nie jest w pełni poznany, ogólnie przyjmuje się, że wziewne leki znieczulające zmieniają funkcję neuronów poprzez modulację pobudzającej i hamującej transmisji synaptycznej. Uważa się, że działanie znieczulające izofluranu odbywa się za pośrednictwem wielu mechanizmów, w tym działania agonistycznego na kanały jonowe bramkowane neuroprzekaźnikami, takie jak receptory kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i glicyny, oraz działanie antagonistyczne na N-metylo-D-asparaginian (NMDA) receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym w celu wywołania amnezji i uśpienia. Ogólnie rzecz biorąc, wziewne leki znieczulające działają również w obrębie rdzenia kręgowego, i tym samym przyczyniają się do zwiotczenia mięśni szkieletowych i hamowania aferentnego sygnału nocycyptynowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów wentylowanych mechanicznie izofluran - zależnie od dawki - indukuje zwiększającą się głębokość sedacji przy końcowo-wydechowych stężeniach około 0,2% do 1,0%.

Izofluran ma niską rozpuszczalność (współczynnik podziału krew/gaz równy 1,4), umożliwiając szybki i przewidywalny początek sedacji i powrót do stanu normalnego. Powrót do stanu wybudzenia jako czas do powrotu do RASS  $\geq 0$  (spokój i czujność) oraz regeneracja funkcji poznawczych, oceniana jako zdolność do wykonywania poleceń werbalnych, zwykle występuje między 10 a 60 minutami po zakończeniu podawania izofluranu.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego jest bezpośrednio związane ze zwiększeniem stężenia izofluranu, głównie z powodu rozszerzenia naczyń obwodowych; patrz punkt 4.4.

Izofluran w stężeniach końcowo-wydechowych równych 0,6% i wyższych wywołuje rozszerzenie oskrzeli poprzez zmniejszenie napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych u pacjentów opornych na działanie  $\beta$ -agonistów. Mechanizm może obejmować działanie tlenu azotu i prostaglandyn uwalnianych przez śródbłonek.

Działanie przeciwpadaczkowe obserwowano przy końcowo-wydechowych stężeniach równych około 0,8-0,9%.

Izofluran ma działanie rozszerzające naczynia mózgowe; patrz punkt 4.4.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sedaconda do sedacji pacjentów wentylowanych mechanicznie przy użyciu wyrobu medycznego Sedaconda ACD oceniono w randomizowanym, kontrolowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym SED001. Uwzględniono mieszaną

kohortę pacjentów chirurgicznych i medycznych ze średnim (SD) uproszczonym wynikiem w skali ostrej fizjologii II (SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II) 43,1 (17,7) wymagających wentylacji mechanicznej i sedacji z docelowym RASS od -1 do -4. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy izofluranu (n = 150) lub grupy propofolu (n = 151) jako jedynych leków uspokajających na okres do 48 ± 6 godzin lub do ekstubacji, w zależności od tego, co było pierwsze. Opioidy dożylnie podawano w razie potrzeby zgodnie ze skalą bólu behawioralnego (BPS). Pacjenci nadal intubowani po 48 ± 6 godzinach zostali przeniesieni do grupy leczenia standardowego.

### Punkty końcowe w ocenie skuteczności

#### *Skuteczność sedacji w badaniu SED001*

Wykazano, że produkt leczniczy Sedaconda nie jest gorszy od propofolu pod względem stosunku czasu docelowej głębokości sedacji (RASS -1 do -4) (różnica w proporcjach między izofluranem a propofolem średnio -0,452%, 95% CI -2,996 do 2,093). Dla izofluranu i propofolu pacjenci znajdowali się przy docelowej głębokości sedacji przez ponad 90% czasu. Średni wynik RASS dla dnia 1 i dnia 2 odpowiedniego leczenia był porównywalny. W przypadku pacjentów leczonych izofluranem średnia (SD) szybkość przepływu wynosiła 0,4 (0,2) ml/godzinę na minutę wentylacji. Dało to średnie (SD) końcowo-wydechowe stężenie izofluranu na poziomie 0,45 (0,2)%.

#### *Sytuacja awaryjna i czas potrzebny do ekstubacji*

W badaniu SED001 mediana (IQR) czasu do osiągnięcia RASS  $\geq 0$  (czujność i spokój) po zakończeniu sedacji po 48 godzinach wyniosła 20 (10, 30) minut dla izofluranu i 30 (11, 120) minut w grupie propofolu.

Czas do ekstubacji był krótki u większości pacjentów w obu ramionach leczenia. U pacjentów z grupy izofluranu mediana (IQR) czasu do ekstubacji wynosiła 30 (10, 136) minut, a u pacjentów z grupy propofolu mediana (IQR) czasu do ekstubacji wynosiła 40 (18, 125) minut. W ciągu dwóch godzin ekstubowano około 75% wszystkich pacjentów.

#### *Wymagania dotyczące opioidów i wyniki BPS w badaniu SED001*

Ponad 98% pacjentów otrzymało analgezję opioidową podczas sedacji w badaniu, a większość otrzymywała sufentanyl. Zapotrzebowanie na opioidy było istotnie niższe w grupie izofluranu w porównaniu z grupą propofolu w całym okresie sedacji, p = 0,004. Średnie wyniki BPS pozostały niskie i były porównywalne między dwoma ramionami leczenia z medianą 3,1 w każdej grupie.

### Dzieci i młodzież

Brak jest danych dotyczących skuteczności u dzieci pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, ale izofluran był stosowany jako lek uspokajający u dzieci. W kilku małych badaniach podawano dawki uspokajające podobnie jak w badaniach u dorosłych, w zakresie od 0,3 do 0,9% końcowo- wydechowego stężenia izofluranu.

W kilku badaniach obserwowano odwracalne zaburzenia neurologiczne u dzieci, głównie po uśpieniu izofluranem przez > 24 godziny. Zwykle nie obserwowano zaburzeń neurologicznych podczas sedacji izofluranem przez 12 godzin lub krócej. Zgłaszane objawy neurologiczne obejmowały ataksję, pobudzenie, niezamierzone ruchy, omamy i splątanie utrzymujące się do 72 godzin. W jednym badaniu wszyscy pacjenci wykazujący zaburzenia neurologiczne otrzymali co najmniej 70 MAC-godzin izofluranu. Objawy ustąpiły w ciągu 2 godzin od odstawienia izofluranu i odpowiadały na leczenie farmakologiczne związane z odstawieniem opioidów.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego Sedaconda w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży podczas sedacji pacjentów wentylowanych mechanicznie. Informacje dotyczące stosowania u dzieci, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ogólnie wchłanianie wziewnych leków znieczulających zależy od ich rozpuszczalności, rzutu serca pacjenta oraz ciśnień parcyjnych pęcherzykowo-żylnych. Po inhalacji izofluranu wchłanianie przez pęcherzyki płucne jest szybkie.

### Dystrybucja

Izofluran jest silnie lipofilowy i szybko przenika przez błony biologiczne. Współczynnik krew/gaz wynosi 1,4 a współczynnik mózg/krew 1,6. Po szybkim wchłonięciu do pęcherzyków płucnych podczas wdychania izofluran przenoszony przez krew dociera do różnych narządów, przy czym głównym narządem docelowym jest mózg.

### Metabolizm

Izofluran ulega minimalnemu metabolizmowi w ciele człowieka. Mniej niż 0,2% wchłoniętego izofluranu jest odzyskiwane w postaci nieaktywnych metabolitów w moczu. Metabolizm zachodzi za pośrednictwem CYP2E1 i rozpoczyna się od utleniania, prowadząc do powstania kwasu trifluorooctowego (TFA) i difluorometanolu. Difluorometanol jest dalej metabolizowany do jonów fluorkowych. Średni poziom nieorganicznego fluorku w surowicy pacjentów, którym podawano izofluran w celu sedacji do 48 godzin, wynosi od 20 do 25 mikromoli/l. Po podaniu izofluranu nie zgłaszano żadnych objawów uszkodzenia nerek.

### Eliminacja

Eliminacja izofluranu zachodzi prawie wyłącznie w postaci niezmięnionej przez drogi oddechowe. Tą drogą usuwane jest średnio 95% izofluranu.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak, ponieważ wydalanie izofluranu przez nerki jest minimalne, nie przewiduje się jego wpływu na ekspozycję na izofluran u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże, ponieważ metabolizm izofluranu jest minimalny, nie przewiduje się wpływu na ekspozycję na izofluran u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym naczelnych) przy dawkach powodujących lekkie do umiarkowanego znieczulenie pokazują, że stosowanie leków znieczulających w okresie szybkiego wzrostu mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może być związane z przedłużającymi się zaburzeniami funkcji poznawczych. Kliniczne znaczenie tych wyników badań nieklinicznych nie jest znane.

Wpływ na płodność zbadano u samców i samic szczurów narażonych na działanie stężeń powodujących działanie anestetyczne izofluranu przed kryciem. Izofluran nie miał wpływu na płodność samców ani samic. Badania prowadzone na samicach myszy narażonych na izofluran przed ciążą i podczas ciąży oraz na samcach myszy narażonych na izofluran podczas spermatogenezy i podczas krycia nie wykazały niekorzystnego wpływu na reprodukcję.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Brak znanych niezgodności.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

Po zamocowaniu adaptera do napełniania Sedaconda: 14 dni

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka o pojemności 100 ml lub 250 ml ze szkła oranżowego typu III z czarną zakrętką z PP i stożkiem polietylenowym oraz pierścieniem z LDPE.

Wielkość opakowania:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Adapter do Napełniania Sedaconda

Zdejmij zakrętkę z butelki produktu leczniczego Sedaconda i zamocuj adapter do napełniania Sedaconda, jak pokazano w instrukcji konfiguracji, która jest dostarczana razem z adapterem do napełniania. Po przymocowaniu do butelki, adapter do napełniania i dołączona nasadka przeciwpylowa zastępują zakrętkę. Pomiedzy użyciami umieść nasadkę przeciwpylową adaptera na adapterze.

#### Środowisko pracy

Należy podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia rozlania i zanieczyszczenia pomieszczenia podczas stosowania produktu Sedaconda. Takie środki ostrożności obejmują odpowiednią wentylację ogólną w sali intensywnej opieki medycznej, stosowanie dobrze zaprojektowanego systemu usuwania zanieczyszczeń, praktyki robocze minimalizujące wycieki i rozlew podczas stosowania produktu Sedaconda oraz rutynową konserwację sprzętu w celu zminimalizowania wycieków. Wykazano, że takie środki ostrożności są skuteczne w utrzymaniu narażenia zawodowego na niskim poziomie.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sedana Medical AB  
Vendevägen 89  
182 32 Danderyd

Szwecja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

27517

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZE**

29.11.2022