

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sedaconda 100% V/V vapore per inalazione, liquido

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isoflurano 100% V/V

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Vapore per inalazione, liquido

Liquido limpido e incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sedaconda è indicato per la sedazione di pazienti adulti che necessitano di ventilazione meccanica durante la terapia intensiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Sedaconda deve essere somministrato solo da personale medico esperto nella gestione di pazienti ventilati meccanicamente, nel dispositivo di somministrazione Sedaconda ACD (dispositivo per la conservazione dell'anestetico) e nella farmacodinamica dell'isoflurano.

L'isoflurano deve essere somministrato solo in un ambiente adeguatamente attrezzato da personale addestrato alla manipolazione di agenti anestetici volatili (vedere paragrafo 6.6).

Sedaconda deve essere somministrato solo tramite Sedaconda ACD, poiché l'efficacia e la sicurezza della sedazione con isoflurano per via inalatoria sono state stabilite solo tramite Sedaconda ACD. Sedaconda deve essere utilizzato solo in pazienti intubati o tracheotomizzati con vie aeree protette.

Durante la sedazione, per guidare la dose deve essere utilizzata la valutazione clinica della profondità della sedazione con una scala di sedazione clinica convalidata, come la *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS). Dovrebbero essere disponibili apparecchiature per la misurazione della concentrazione di isoflurano erogata e di fine espirazione.

Le dosi iniziali e di bolo non devono mai essere eseguite manualmente, vedere le Istruzioni per l'uso (IFU) fornite insieme al Sedaconda ACD.

#### Posologia

##### *Inizio*

Quando si inizia il trattamento, la linea dell'agente anestetico del Sedaconda ACD deve essere preparata con un volume di 1,2 mL.

##### *Dose iniziale e titolazione della dose*

La velocità iniziale raccomandata della pompa a siringa è di 3 mL/ora. Le regolazioni della velocità della pompa devono essere fatte a passi di 0,5-1,0 mL/ora. Per aumentare rapidamente la sedazione, un bolo programmato di 0,3-0,5 mL può essere somministrato tramite la pompa. Altri sedativi possono normalmente essere interrotti una volta che il trattamento con Sedaconda è stato avviato.

#### *Dose di mantenimento*

La velocità della pompa a siringa per un determinato obiettivo di sedazione deve essere regolata in modo che corrisponda alla ventilazione minuto del paziente (VE). L'aumento della VE richiede in genere un aumento della portata della pompa per mantenere le concentrazioni di isoflurano di fine-espiazione e il livello di sedazione richiesti.

In assenza di altri sedativi, ma con somministrazione endovenosa di oppiacei in corso, i tassi di velocità di mantenimento tipici della pompa per ottenere RASS da -1 a -4 sono di circa 0,4 mL/ora per litro di VE, che si traduce in una velocità di pompaggio di circa 3 mL/ora per un paziente con una VE di 7 L. La velocità della pompa deve essere regolata in base all'obiettivo di sedazione specifico, tenendo conto dell'età del paziente e delle condizioni mediche, nonché dei sedativi ad azione centrale concomitanti. Possono essere richieste velocità di pompaggio fino a 14 mL/ora. I requisiti di dose non aumentano normalmente nel tempo, a meno che i sedativi ad azione centrale concomitanti siano interrotti durante il trattamento.

La concentrazione massima raccomandata di isoflurano di fine-espiazione a lungo termine durante la sedazione è dell'1,0%, anche se possono essere utilizzati brevi periodi fino all'1,5%, ad esempio durante procedure brevi (ad es. riposizionamento del paziente) che richiedono una sedazione leggermente più profonda. Per le procedure brevi o per aumentare rapidamente la sedazione, può essere somministrato un bolo programmato di 0,3-0,5 mL tramite la pompa.

Durante le procedure che coinvolgono la strumentazione delle vie aeree, come la broncoscopia, possono essere necessari altri sedativi ad azione breve per mantenere un'adeguata sedazione.

#### *Valutazione clinica del livello di sedazione*

Nelle prime due ore, o fino a quando la profondità di sedazione desiderata è stata raggiunta ed è stabile, si raccomandano frequenti valutazioni del livello di sedazione con una scala di sedazione convalidata per guidare la titolazione della dose. Successivamente, la profondità di sedazione deve essere valutata almeno ogni 4 ore.

Durante il blocco neuromuscolare continuo, la valutazione clinica della profondità di sedazione non può essere valutata facilmente. In questi pazienti, la concentrazione di isoflurano di fine espiazione è informativa.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani*

Negli adulti, l'aumento dell'età è associato a una maggiore sensibilità all'isoflurano e quindi il fabbisogno di dose può essere inferiore nei pazienti anziani.

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale, vedere paragrafo 5.2.

##### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica, vedere paragrafo 5.2. L'isoflurano deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi, epatite virale o altre malattie epatiche preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Sedaconda nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Sedaconda è per uso inalatorio.

Sedaconda deve essere somministrato solo tramite Sedaconda ACD ed erogato dalla siringa Sedaconda, riempita utilizzando l'adattatore di riempimento Sedaconda. Il Sedaconda ACD è uno scambiatore di calore e umidità (HME) passivo modificato e come tale aggiunge spazio morto al circuito respiratorio. Lo stato di ventilazione del paziente deve essere preso in considerazione quando si seleziona la dimensione del Sedaconda ACD, vedere le Istruzioni per l'uso fornite insieme al Sedaconda ACD.

Sedaconda deve essere a temperatura ambiente quando viene utilizzato. Vedere paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni sull'utilizzo dell'adattatore di riempimento Sedaconda.

### **4.3 Controindicazioni**

Sedaconda è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'isoflurano o ad altri agenti anestetici volatili alogenati.

È anche controindicato nei pazienti con suscettibilità genetica nota o sospetta all'ipertermia maligna.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Possono verificarsi ipotensione e depressione respiratoria quando la dose di isoflurano viene aumentata e la sedazione si fa più profonda.

L'uso di isoflurano nei pazienti ipovolemici, ipotensi e debilitati non è stato ampiamente studiato. Prestare attenzione quando si somministra isoflurano a tali pazienti. Una dose inferiore può essere considerata in questi pazienti. È necessario prestare estrema cautela nei pazienti con shock grave che non rispondono ai vasopressori.

Esiste un'esperienza limitata nell'uso continuo di isoflurano per una durata superiore a 48 ore. L'isoflurano deve essere utilizzato per una durata superiore alle 48 ore solo se il beneficio supera il rischio potenziale.

Durante la sedazione con isoflurano, la pressione intracranica (ICP) può aumentare leggermente, vedere paragrafo 5.1. Occorre prestare attenzione quando si somministra isoflurano a pazienti con ICP aumentata e ICP deve essere monitorata in tali pazienti.

#### Ipertermia maligna

In soggetti sensibili, la sedazione con isoflurano può innescare uno stato ipermetabolico dei muscoli scheletrici che porta ad un'elevata richiesta di ossigeno e ad una sindrome clinica nota come ipertermia maligna. La sindrome comprende sintomi non specifici quali rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmie e pressione sanguigna instabile. (Va notato anche che molti di questi sintomi non specifici possono apparire con un'anestesia leggera, ipossia acuta, sepsi, ecc.). Un aumento generalizzato del metabolismo può portare a temperature corporee elevate (che possono aumentare rapidamente all'inizio o alla fine, ma di solito non sono il primo sintomo dell'aumento del metabolismo). La PCO<sub>2</sub> può aumentare e la PaO<sub>2</sub> e il pH possono diminuire, e possono verificarsi iperkaliemia ed un deficit di base. Il trattamento comprende la sospensione degli agenti scatenanti (per es. isoflurano), la somministrazione endovenosa di dantrolene sodico e l'applicazione di una terapia di supporto. Tale terapia include grandi sforzi per ripristinare la temperatura corporea a livelli normali, un supporto respiratorio e circolatorio come indicato, e la gestione degli squilibri elettrolitico-fluido-acido-base. (Consultare le informazioni del prodotto per il dantrolene sodico per via endovenosa per

ulteriori informazioni sulla gestione del paziente). Successivamente può comparire insufficienza renale.

### Iperkaliemia

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari aumenti dei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso in pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio. I pazienti con malattia neuromuscolare latente o palese, in modo particolare con la distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere i più vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato a molti, ma non a tutti, di questi casi. Questi pazienti hanno anche avuto aumenti significativi dei livelli sierici della creatinichinasi e, in alcuni casi, cambiamenti nelle urine compatibili con la mioglobinuria. A dispetto della somiglianza dei modi in cui si presenta l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha mostrato segni o sintomi di rigidità muscolare o stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per trattare l'iperkaliemia e le aritmie resistenti, ed una successiva valutazione di malattie neuromuscolari latenti.

### Generale

L'isoflurano può causare depressione respiratoria che può essere aumentata dalla premedicazione con narcotici o altri medicinali che causano depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.8).

Tutti i miorellassanti comunemente usati sono marcatamente potenziati dall'isoflurano, con un effetto più profondo con i miorellassanti non depolarizzanti.

Può essere notato un potenziamento dell'affaticamento neuromuscolare in pazienti affetti da malattie neuromuscolari come la miastenia gravis. Isoflurano deve essere usato con cautela in questo tipo di pazienti.

Deve essere posta attenzione nel somministrare anestetici generali, incluso l'isoflurano, a pazienti con disordini mitocondriali.

Il mantenimento della normale emodinamica è importante per evitare l'ischemia miocardica nei pazienti con malattia coronarica.

Sono state ricevute segnalazioni di allungamento del tratto QT associato a torsione di punta (in casi eccezionali, fatali). Deve essere posta attenzione quando si somministra l'isoflurano a pazienti a rischio di allungamento del tratto QT.

Dei rapporti dimostrano che l'isoflurano può provocare danno epatico che varia da un lieve aumento transitorio degli enzimi epatici ad una fatale necrosi epatica in casi molto rari. È stato segnalato che l'esposizione precedente ad anestetici idrocarburi alogenati, soprattutto se l'intervallo è inferiore a 3 mesi, può aumentare il potenziale di danno epatico. Cirrosi, epatite virale o altre malattie epatiche preesistenti possono essere un motivo per selezionare un metodo di sedazione diverso dall'isoflurano.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Associazioni controindicate

*Inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO):*

Rischio di crisi durante la sedazione. L'uso di isoflurano deve essere evitato per 15 giorni dopo l'ultima assunzione di MAO-inibitore.

### Associazioni da usare con cautela

*Medicinali beta-simpatomimetici quali isoprenalina e medicinali alfa- e beta-simpatomimetici quali adrenalina e noradrenalina:*

Questi devono essere usati con cautela durante la sedazione con isoflurano, a causa di un potenziale rischio di aritmia ventricolare. In uno studio controllato randomizzato di isoflurano vs. propofol per la sedazione in pazienti ventilati meccanicamente in cui oltre l'80% dei pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto noradrenalina, si è verificata aritmia ventricolare in 1 di 150 pazienti sedati con isoflurano.

*Simpaticomimetici ad azione indiretta (anfetamine e derivati, psicostimolanti, soppressori dell'appetito, efedrina e derivati):*

Rischio di ipertensione. L'uso di isoflurano dovrebbe essere idealmente evitato per diversi giorni dopo l'assunzione degli ultimi simpaticomimetici ad azione indiretta.

*Adrenalina, per iniezione sottocutanea o gengivale:*

Rischio di gravi aritmie ventricolari come conseguenza dell'aumento della frequenza cardiaca. Dati limitati suggeriscono che l'infiltrazione sottocutanea fino a 0,25 mg (50 mL di soluzione 1:200.000) di adrenalina ad un adulto di 70 kg non induce aritmie ventricolari in assenza di ipossia miocardica coesistente.

*Beta-bloccanti:*

Le reazioni di compensazione cardiovascolare possono essere compromesse dai beta-bloccanti.

*Antagonisti del calcio, in particolare derivati diidropiridinici:*

L'isoflurano può portare a una marcata ipotensione nei pazienti trattati con antagonisti del calcio. Occorre prestare attenzione quando si usano antagonisti del calcio in concomitanza con anestetici per inalazione, compreso l'isoflurano, a causa del rischio di effetti inotropi negativi additivi.

*Oppioidi, benzodiazepine ed altri medicinali sedativi:*

Gli oppioidi, le benzodiazepine e altri medicinali sedativi sono associati alla depressione respiratoria e occorre prestare attenzione se somministrati in concomitanza con isoflurano.

*Miorilassanti:*

Tutti i miorilassanti comunemente usati sono marcatamente potenziati dall'isoflurano, l'effetto è più profondo con i medicinali non depolarizzanti. La neostigmina antagonizza l'effetto dei rilassanti non depolarizzanti, ma non ha alcun effetto sul rilassamento muscolare dato dall'isoflurano stesso.

*Isoniazide:*

L'uso di isoflurano e isoniazide può portare al potenziamento degli effetti epatotossici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di isoflurano in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, vedere paragrafo 5.3. L'isoflurano ha effetti rilassanti sull'utero con il potenziale rischio di sanguinamento uterino. Sedaconda non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

### Allattamento

Non è noto se l'isoflurano/metaboliti siano escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno, bisogna fare attenzione quando isoflurano viene somministrato a donne che allattano.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità maschile o femminile, vedere paragrafo 5.3.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Questo medicinale può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il paziente non deve guidare o usare macchinari per almeno 24 ore dopo la sedazione con isoflurano. I cambiamenti nel comportamento e nella funzione intellettuale possono persistere fino a 6 giorni dopo l'uso dell'isoflurano come anestetico. Questo deve essere preso in considerazione quando i pazienti riprendono le normali attività quotidiane, inclusa la guida o l'uso di macchinari pesanti.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riscontrate durante la somministrazione di isoflurano sono in generale estensioni dose-dipendenti degli effetti farmaco-fisiologici e comprendono depressione respiratoria, ipotensione e aritmie. I potenziali effetti indesiderati gravi includono ipertermia maligna, reazioni anafilattiche e reazioni avverse al fegato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

È stato osservato arresto cardiaco con agenti anestetici generali per inalazione, compreso l'isoflurano.

##### Elenchi tabulati di reazioni avverse

Le frequenze sono state classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing della somministrazione di isoflurano per via inalatoria per l'anestesia generale. Le frequenze non possono essere stimate dai dati disponibili, pertanto le frequenze sono classificate come "non note".

**Tabella 1. Riassunto delle reazioni avverse ai farmaci più frequenti**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non nota Non nota	Reazioni anafilattiche <sup>1</sup> Ipersensibilità <sup>1</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota Non nota	Iperkaliemia <sup>2</sup> Glucosio ematico aumentato
Disturbi psichiatrici	Non nota Non nota Non nota	Agitazione Delirio Umore alterato
Patologie del sistema nervoso	Non nota Non nota	Convulsioni Deterioramento mentale
Patologie cardiache	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Aritmia Bradycardia Arresto cardiaco QT dell'elettrocardiogramma prolungato Tachycardia Torsione di punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione <sup>2</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota Non nota Non nota Non nota	Broncospasmo Dispnea <sup>1</sup> Respiro sibilante <sup>1</sup> Depressione respiratoria <sup>2</sup> Laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Non nota Non nota	Ileo Vomito

	Non nota	Nausea
Patologie epatobiliari	Non nota Non nota Non nota	Necrosi epatica <sup>2</sup> Danno epatocellulare <sup>2</sup> Bilirubina ematica aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota Non nota Non nota	Tumefazione del viso <sup>1</sup> Dermatite da contatto <sup>1</sup> Eruzione cutanea <sup>1</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota Non nota	Mioglobinuria Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Non nota Non nota	Creatinina ematica aumentata Urea ematica diminuita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota Non nota Non nota	Ipertermia maligna <sup>2</sup> Fastidio al torace <sup>1</sup> Brividi
Esami diagnostici	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Aumentata conta dei leucociti <sup>1</sup> Aumento degli enzimi epatici <sup>2</sup> Floruro aumentato <sup>1</sup> Elettroencefalogramma anormale Colesterolo ematico diminuito Fosfatasi alcalina ematica diminuita Creatinfosfochinasi ematica aumentata

<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4

L'efficacia e la sicurezza di Sedaconda per la sedazione in pazienti ventilati meccanicamente utilizzando il dispositivo di somministrazione Sedaconda ACD sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato, aperto e multicentrico, SED001. È stata inclusa una coorte mista di pazienti chirurgici e medici che necessitavano di ventilazione meccanica e sedazione. I pazienti sono stati randomizzati a isoflurano (n=150) o propofol (n=151) come unici sedativi per un massimo di 48±6 ore o all'estubazione. La tabella 2 mostra la frequenza di segnalazione delle reazioni avverse in questo studio per i pazienti sedati con Sedaconda.

**Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse al farmaco durante la sedazione con Sedaconda (n=150) nello studio SED001 esclusi gli eventi segnalati da singoli pazienti**

Classificazione per sistemi e organi (SOC) Termine preferito	Frequenza
<b>Patologie cardiache</b>	
Tachicardia	Comune
Tachicardia sinusale	Comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Delirio	Comune
Agitazione	Comune
<b>Patologie vascolari</b>	
Ipotensione	Comune
<b>Esami diagnostici</b>	
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Nausea	Comune
Vomito	Comune
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Frequenza</b>
Termine preferito	
Delirio post-operatorio	Comune

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Conta dei globuli bianchi*

Sono stati osservati aumenti transitori della conta dei globuli bianchi anche in assenza di stress chirurgico.

##### *Ipersensibilità*

Sono state ricevute rare segnalazioni di ipersensibilità (inclusi dermatite da contatto, eruzione cutanea, dispnea, respiro sibilante, fastidio al torace, gonfiore del viso o reazione anafilattica), specialmente in associazione con l'esposizione professionale a lungo termine ad agenti anestetici per via inalatoria, incluso isoflurano. Queste reazioni sono state confermate da test clinici (per es. test alla metacolina). L'eziologia delle reazioni anafilattiche sperimentate durante l'esposizione all'anestetico per inalazione non è, tuttavia, chiara a causa dell'effetto confondente dell'esposizione a più farmaci concomitanti, molti dei quali sono noti per causare tali reazioni.

##### *Fluoro inorganico sierico*

Livelli leggermente elevati di fluoruro inorganico sierico possono verificarsi durante e dopo la sedazione con isoflurano, a causa del basso grado di biodegradazione del medicinale. Non ci sono dati che indichino che questi livelli sierici di fluoruro inorganico osservati causino tossicità renale (media 25 micromol/L dopo 48 ore di sedazione con isoflurano in uno studio, in accordo con altri studi con esposizioni simili o più lunghe).

#### Popolazioni speciali

##### *Malattia neuromuscolare*

L'uso di agenti anestetici per via inalatoria è stato associato a rari aumenti dei livelli sierici di potassio che hanno provocato aritmie cardiache e morte nei pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio. I pazienti con malattia neuromuscolare latente o conclamata, in particolare la distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere i più vulnerabili (vedere paragrafo 4.4).

##### *Anziano*

Normalmente sono necessarie concentrazioni più basse di isoflurano per mantenere la sedazione nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di agenti anestetici per via inalatoria è stato associato a rari aumenti dei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso nei pazienti pediatrici durante il periodo post-operatorio, vedere paragrafo 4.4.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

Concentrazioni più elevate di isoflurano possono indurre ipotensione e depressione respiratoria. Si raccomanda un attento monitoraggio della pressione sanguigna e della respirazione. In caso di grave sovradosaggio, la rimozione del Sedaconda ACD facilita l'eliminazione più rapida. Nei casi meno

gravi, la pompa a siringa viene fermata fino a quando la concentrazione di isoflurano non è diminuita. Possono essere necessarie misure di supporto per correggere l'ipotensione e la depressione respiratoria risultanti da livelli di sedazione eccessivamente profondi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso, anestetici generali, idrocarburi alogenati

Codice ATC: N01AB06

#### Meccanismo d'azione

L'isoflurano ha proprietà sedative e anestetiche. Sebbene l'esatto meccanismo dell'azione anestetica non sia completamente compreso, è generalmente accettato che gli anestetici volatili alterino la funzione neuronale modulando la trasmissione sinaptica eccitatoria e inibitoria. Si ritiene che l'azione anestetica dell'isoflurano sia mediata da molteplici meccanismi, inclusi gli effetti agonisti sui canali ionici dipendenti dai neurotrasmettitori come l'acido gamma-amino butirrico (GABA) e i recettori della glicina e gli effetti antagonisti sui recettori dell'N-metil-D-aspartato (NMDA) nel sistema nervoso centrale per produrre amnesia e sedazione. Gli anestetici volatili in generale hanno anche siti d'azione all'interno del midollo spinale che contribuiscono al rilassamento dei muscoli scheletrici e all'inibizione della segnalazione nocicettiva afferente.

#### Effetti farmacodinamici

Nei pazienti ventilati meccanicamente, l'isoflurano induce in modo dose-dipendente un aumento della profondità della sedazione a concentrazioni di fine espirazione comprese tra lo 0,2% e l'1,0% circa.

L'isoflurano ha una bassa solubilità (coefficiente di ripartizione sangue/gas uguale a 1,4), consentendo un rapido e prevedibile inizio e recupero dalla sedazione. Il ritorno della veglia come tempo per tornare a RASS  $\geq 0$  (calma e vigile) e il recupero cognitivo, valutato come capacità di seguire i comandi verbali, si verifica in genere tra 10 e 60 minuti dopo la fine della somministrazione di isoflurano.

La pressione sanguigna è ridotta in relazione diretta con l'aumento delle concentrazioni di isoflurano, principalmente a causa della vasodilatazione periferica, vedere paragrafo 4.4.

L'isoflurano allo 0,6% e a concentrazioni di fine espirazione più elevate induce broncodilatazione riducendo il tono della muscolatura liscia delle vie aeree nei pazienti refrattari ai  $\beta$ -agonisti. Il meccanismo può coinvolgere l'ossido nitrico e le prostaglandine rilasciate dall'endotelio.

Sono stati osservati effetti antiepilettici a concentrazioni di fine espirazione di circa 0,8-0,9%.

L'isoflurano ha un effetto vasodilatatore cerebrale, vedere paragrafo 4.4.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Sedaconda per la sedazione in pazienti ventilati meccanicamente utilizzando il dispositivo di somministrazione Sedaconda ACD sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato, aperto e multicentrico, SED001. È stata inclusa una coorte mista di pazienti chirurgici e medici con un punteggio medio (DS) di fisiologia acuta semplificata II (SAPS II) di 43,1 ( $\pm 17,7$ ) che richiedevano ventilazione meccanica e sedazione con un livello di RASS compreso tra -1 e -4. I pazienti sono stati randomizzati a isoflurano (n=150) o propofol (n=151) come unici sedativi per un massimo di 48 $\pm$ 6 ore o ad estubazione, a seconda di quale fosse la prima. Gli oppioidi per via endovenosa sono stati somministrati secondo necessità secondo la *Behavioural Pain Scale* (BPS). I pazienti ancora intubati a 48 $\pm$ 6 ore sono stati convertiti allo standard di cura.

## Endpoint di efficacia

### *Efficacia della sedazione in SED001*

Sedaconda ha dimostrato di non essere inferiore al propofol in proporzione del tempo all'obiettivo di profondità di sedazione (RASS da -1 a -4) (differenza nelle proporzioni isoflurano rispetto alla media del propofol -0,452%, IC 95% da -2,996 a 2,093). I pazienti erano al livello desiderato di profondità di sedazione per il 90% delle volte sia per l'isoflurano che per il propofol. Il punteggio RASS medio per il giorno 1 e il giorno 2 del rispettivo trattamento era comparabile. Per i pazienti trattati con isoflurano, la velocità di pompaggio media (DS) era di 0,4 ( $\pm 0,2$ ) mL/ora per L minuto di ventilazione. Ciò ha portato ad una concentrazione media (DS) di isoflurano di fine espirazione di 0,45 ( $\pm 0,2$ ) %.

### *Risveglio e tempo di estubazione*

In SED001, il tempo mediano (IQR) per il risveglio che raggiunge RASS  $\geq 0$  (attenzione e calma) dopo la fine della sedazione a 48 ore era di 20 (10, 30) minuti nel gruppo isoflurano e 30 (11, 120) minuti nel gruppo propofol.

Il tempo all'estubazione è stato breve per la maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento. I pazienti nel gruppo isoflurano avevano un tempo mediano (IQR) per l'estubazione di 30 (10, 136) minuti e i pazienti nel gruppo propofol avevano un tempo mediano (IQR) per l'estubazione di 40 (18, 125) minuti. Entro due ore, circa il 75% di tutti i pazienti è stato estubato.

### *Necessità di oppioidi e punteggi BPS in SED001*

Più del 98% dei pazienti ha ricevuto analgesia con oppioidi durante la sedazione in studio e la maggioranza ha ricevuto sufentanil. I requisiti di oppioidi erano significativamente inferiori per il gruppo isoflurano rispetto al gruppo propofol per il periodo di sedazione complessivo,  $p=0,004$ . I punteggi medi BPS sono rimasti bassi ed erano comparabili tra i due bracci di trattamento con una mediana di 3,1 in ciascun gruppo.

## Popolazione pediatrica

Non ci sono dati da studi controllati sull'efficacia pediatrica, ma l'isoflurano è stato usato come sedativo nei bambini. L'esperienza in diversi piccoli studi ha riportato dosi per la sedazione in modo simile agli studi negli adulti, tra lo 0,3 e lo 0,9% di concentrazione di isoflurano di fine espirazione.

In diversi studi è stata osservata una disfunzione neurologica reversibile nei bambini, principalmente quando sedati con isoflurano per più di 24 ore. La disfunzione neurologica generalmente non è stata osservata con la sedazione con isoflurano per 12 ore o meno. I sintomi neurologici riportati erano atassia, agitazione, movimenti senza scopo, allucinazioni e confusione che duravano fino a 72 ore. In uno studio tutti i pazienti che mostravano disfunzione neurologica avevano ricevuto almeno 70 MAC-ore di isoflurano. I sintomi sono scomparsi entro 2 ore dall'interruzione dell'isoflurano e hanno risposto al trattamento farmacologico per l'astinenza da oppiacei.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sedaconda in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la sedazione di pazienti ventilati meccanicamente. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In genere, l'assorbimento di agenti anestetici volatili dipende dalla loro solubilità, dalla gittata cardiaca del paziente e dalle pressioni parziali da alveolare a venosa. L'assorbimento alveolare è rapido dopo l'inalazione di isoflurano.

### Distribuzione

L'isoflurano è altamente lipofilo e attraversa rapidamente le membrane biologiche. Il coefficiente sangue/gas è 1,4 e il coefficiente cervello/sangue 1,6. Dopo un rapido assorbimento alveolare per inalazione, l'isoflurano ematico raggiunge vari organi, dove il cervello è il principale organo bersaglio.

### Biotrasformazione

L'isoflurano subisce una biotrasformazione minima nell'uomo. Meno dello 0,2% dell'isoflurano assorbito viene recuperato come metaboliti urinari inattivi. Il metabolismo è mediato dal CYP2E1 e inizia con l'ossidazione, che porta all'acido trifluoroacetico (TFA) e al difluorometanolo. Il difluorometanolo viene ulteriormente metabolizzato in ione fluoruro. Il livello sierico medio di fluoruro inorganico nei pazienti trattati con isoflurano per la sedazione fino a 48 ore è compreso tra 20 e 25 micromol/L. Non sono stati riportati segni di danno renale dopo la somministrazione di isoflurano.

### Eliminazione

L'eliminazione dell'isoflurano avviene quasi esclusivamente in forma immodificata attraverso le vie aeree. In media il 95% dell'isoflurano viene eliminato attraverso questa via.

### Compromissione renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, poiché l'escrezione renale di isoflurano è minima, non si prevedono effetti sull'esposizione all'isoflurano nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, poiché il metabolismo dell'isoflurano è minimo, non sono previsti effetti sull'esposizione all'isoflurano nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che provocano un'anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita del cervello o sinaptogenesi provoca la perdita di cellule nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a carenze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

Gli effetti sulla fertilità sono stati esaminati in ratti maschi e femmine esposti a concentrazioni anestetiche di isoflurano prima dell'accoppiamento. L'isoflurano non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile. Studi su topi femmina esposti all'isoflurano prima e durante la gravidanza e topi maschi esposti all'isoflurano durante la spermatogenesi e durante l'accoppiamento non hanno mostrato effetti riproduttivi avversi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna incompatibilità nota.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

Dopo aver collegato l'adattatore di riempimento Sedaconda: 14 giorni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Conservare il flacone nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in vetro ambrato di tipo III da 100 ml o 250 ml con tappo a vite nero e cono in polietilene.

Confezioni:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### L'adattatore di riempimento Sedaconda

Rimuovere il tappo dal flacone Sedaconda e collegare l'adattatore di riempimento Sedaconda come mostrato nelle istruzioni di installazione, che vengono fornite insieme all'adattatore di riempimento. Una volta fissato al flacone, l'adattatore di riempimento e il tappo antipolvere in dotazione sostituiscono il tappo. Posizionare il cappuccio antipolvere dell'adattatore sull'adattatore tra un utilizzo e l'altro.

##### Sistema di ventilazione e ambiente di lavoro

Devono essere prese precauzioni per evitare fuoriuscite e inquinamento della stanza durante il trattamento con Sedaconda. Tali precauzioni includono un'adeguata ventilazione generale nella stanza di terapia intensiva, l'uso di un sistema di lavaggio ben progettato, pratiche di lavoro per ridurre al minimo le perdite e le fuoriuscite mentre Sedaconda è in uso e la manutenzione ordinaria delle apparecchiature per ridurre al minimo le perdite. Tali precauzioni si sono dimostrate efficaci nel mantenere l'esposizione professionale a un livello basso.

##### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sedana Medical AB  
Vendevägen 89  
SE-182 32 Danderyd  
Svezia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 050035017 - "100% V/V VAPORE PER INALAZIONE, LIQUIDO" 6 FLACONI IN VETRO DA 100 ML

AIC 050035029 - "100% V/V VAPORE PER INALAZIONE, LIQUIDO" 6 FLACONI IN VETRO DA 250 ML

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**