

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sedaconda 100 % V/V para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

izofluran 100 % V/V

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina

Bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sedaconda je indicirano za sedacijo pri odraslih in otrocih, starejših od 3 let na mehanskem predihavanju med intenzivno nego.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Sedaconda sme dajati samo usposobljeno zdravstveno osebje, ki je seznanjeno z zdravljenjem bolnikov na mehanskem predihavanju, aparatom za dostavo Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device - aparat za zadrževanje anestetika) in farmakodinamiko izoflurana.

Izofluran sme v ustrezno opremljenem prostoru dajati samo osebje, ki je usposobljeno za ravnanje s hlapnimi anestetiki (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Sedaconda se sme dajati le preko aparata Sedaconda ACD, saj sta bili učinkovitost in varnost sedacije z vdihavanjem izoflurana ugotovljeni le preko aparata Sedaconda ACD. Zdravilo Sedaconda se sme uporabljati samo pri intubiranih ali traheotomiziranih bolnikih z zaščiteno dihalno potjo.

Med sedacijo se za vodenje odmerjanja uporablja klinično oceno globine sedacije z uporabo validirane lestvice klinične sedacije, kot je Richmondova lestvica agitacije in sedacije (RASS - Richmond Agitation-Sedation Scale) ali COMFORT-B lestvica.. Potrebno je redno spremljanje dostavljene in končne izdihane koncentracije izoflurana, da se končne izdihane koncentracije ohranjajo znotraj meja, navedenih v spodnjem razdelku o odmerjanju.

Polnjenja aparata in aplikacije bolusnih odmerkov se nikoli ne sme izvajati ročno, glejte Navodila za uporabo, ki so priložena aparatu Sedaconda ACD.

Odmerjanje

Polnjenje aparata

Ob uvajanju anestezije mora biti linija za dovajanje anestetika v aparatu Sedaconda ACD napolnjena z 1,2 ml anestetika.

Odrasli:

Začetni odmerek in titracija odmerka

Priporočena začetna hitrost pretoka na črpalki z brizgalko je 3 ml/uro. Hitrost pretoka je treba nato prilagajati v korakih po 0,5 ml - 1,0 ml/uro. Če želimo doseči sedacijo hitro, lahko preko črpalke apliciramo programirani bolus 0,3 ml - 0,5 ml anestetika. Po začetku terapije z zdravilom Sedaconda lahko običajno prenehamo uporabljati druge anestetike.

Vzdrževalni odmerek

Hitrost pretoka na črpalki z brizgo za dosego ciljne sedacije je treba prilagoditi glede na bolnikov dihalni minutni volumen (MV). Povečanje dihalnega minutnega volumna običajno zahteva povečanje hitrosti pretoka na črpalki, da se vzdržuje zahtevana koncentracija izoflurana v izdihanem zraku in raven sedacije.

V odsotnosti drugih sedativov, in ob stalnem intravenskem dajanju opioidov, so običajne vzdrževalne hitrosti črpalke za doseganje stopnje RASS -1 do -4 približno 0,4 ml/uro na liter MV, kar pomeni, da je hitrost pretoka na črpalki približno 3 ml/uro za bolnika z MV 7 litrov.

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 17 let:

Začetni odmerek in titracija odmerka

Priporočena začetna hitrost pretoka na črpalki z brizgalko je 2 ml/h. Hitrost pretoka je treba nato prilagajati v korakih po 0,5-1,0 ml/h. Za hitro povečanje sedacije lahko preko črpalke apliciramo programirani bolus 0,2-0,3 ml. Po začetku terapije z zdravilom Sedaconda lahko običajno prenehamo uporabljati druge sedative.

Vzdrževalni odmerek za standardno namestitev ACD Sedaconda

V odsotnosti drugih sedativov in ob stalnem intravenskem dajanju opioidov, so običajne vzdrževalne hitrosti črpalke za standardno namestitev zdravila Sedaconda ACD na del Y približno 0,35 ml/h na liter MV, kar pomeni, da je hitrost pretoka na črpalki približno 1,4 ml/h pri bolniku z MV 4 L.

Vzdrževalni odmerek pri alternativni namestitvi ACD Sedaconda

V odsotnosti drugih sedativov in ob stalnem intravenskem dajanju opioidov, so običajne vzdrževalne hitrosti črpalke za alternativno namestitev sistema Sedaconda ACD na inspiratorni strani približno 1,5 ml/h na liter MV, kar pomeni, da je hitrost pretoka na črpalki približno 6 ml/h pri bolniku z MV 4 L.

Podaljšana uporaba

Na voljo je malo izkušenj z neprekinjeno uporabo izoflurana, daljšo od 48 ur. Izofluran se sme uporabljati dlje kot 48 ur samo, če korist odtehta potencialno tveganje. Pri mlajših otrocih je treba posebno pozornost nameniti reverzibilnim nevrološkim simptomom po daljši uporabi, glejte poglavje 5.1.

Drugi pomisleki:

Hitrost pretoka na črpalki je treba prilagoditi specifičnemu cilju sedacije ob upoštevanju bolnikove starosti in zdravstvenega stanja ter sočasno uporabljenih centralno delujočih sedativov. Morda bo potrebna hitrost pretoka na črpalki do 14 ml/uro. Potrebe po odmerkih se običajno sčasoma ne povečajo, razen če se med zdravljenjem ukinejo sočasno uporabljeni centralno delujoči sedativi.

Največja priporočena dolgoročna koncentracija izoflurana v izdihanem zraku med sedacijo je 1,0 %, kratkoročno pa se lahko uporabi do 1,5 %, na primer med kratkimi postopki (npr. premikanje bolnika), ki zahtevajo nekoliko globljo sedacijo. Za kratke postopke ali hitro povečanje sedacije lahko preko črpalke damo programirani bolus 0,3 ml - 0,5 ml za odrasle in 0,2 - 0,3 ml za pediatrične bolnike.

Med postopki, ki vključujejo uporabo inštrumentov za dihalno pot, kot je bronhoskopija, bodo morda potrebni drugi sedativi s kratkotrajnim delovanjem za vzdrževanje ustrezne sedacije.

Klinična ocena ravni sedacije

V prvih dveh urah ali dokler ciljna globina sedacije ni dosežena in stabilna, se priporoča pogosto ocenjevanje ravni sedacije z validirano sedacijsko lestvico za vodenje titracije odmerka. Nato je treba globino sedacije oceniti najmanj vsake 4 ure.

Med neprekinjeno živčno-mišično blokado je globino sedacije težko zanesljivo oceniti. Pri teh bolnikih je koncentracija izoflurana v izdihanem zraku informativna.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri odraslih je višja starost povezana z večjo občutljivostjo na izofluran, zato so lahko pri starejših bolnikih potrebni nižji odmerki.

Ledvična okvara

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno, glejte poglavje 5.2.

Jetrna okvara

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno, glejte poglavje 5.2. Izofluran je treba uporabljati previdno pri bolnikih s cirozo, virusnim hepatitisom ali drugo že obstoječo boleznijo jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravila Sedaconda se ne sme uporabljati pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 3 let, saj njegova učinkovitost in varnost pri tej populaciji še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Splošno:

Zdravilo Sedaconda se uporablja za inhaliranje.

Zdravilo Sedaconda smete dajati samo preko aparata Sedaconda ACD in ga dovajati iz brizge Sedaconda, napolnjene s pomočjo nastavka za polnjenje zdravila Sedaconda. Aparat Sedaconda ACD je modificirani vlažilec in toplotni izmenjevalec (HME - Heat and Moisture Exchanger) in kot tak dodaja mrtvi prostor v dihalni tokokrog. Pri izbiri velikosti aparata Sedaconda ACD je treba upoštevati bolnikov status predihanosti, glejte Navodila za uporabo, ki so priložena aparatu Sedaconda ACD.

Pred uporabo mora biti zdravilo Sedaconda ogreto na sobno temperaturo. Za več informacij o uporabi nastavka za polnjenje zdravila Sedaconda glejte poglavje 6.6.

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 17 let:

Pri bolnikih z dihalnimi volumni > 200 ml se lahko običajno uporabi standardna namestitvev sistema Sedaconda ACD-S na Y-del dihalnega kroga. Pri bolnikih z dihalnimi volumni 30-200 ml, ki ne prenesejo dodatnega mrtvega prostora sistema Sedaconda ACD-S ali potrebujejo aktivno vlaženje, je sistem Sedaconda ACD smiselno priključiti na alternativno mesto na inspiratorski strani ventilatorja. Za več informacij o namestitvi na inspiratorni strani glejte Navodila za uporabo za ventilator Sedaconda ACD. V nasprotju s standardno namestitvijo se pri namestitvi na inspiratorni strani uporablja samo funkcija uparjalnika naprave Sedaconda ACD. Pri tej namestitvi ni odboja izoflurana, toplote ali vlage, zato je potrebno aktivno vlaženje, nameščeno med napravo Sedaconda ACD in endotrahealnim tubusom.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Sedaconda je kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo na izofluran ali druge halogenirane hlapne anestetike.

Prav tako je kontraindicirano pri bolnikih z znano ali možno genetsko dovzetnostjo za maligno

hipertermijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Povečanje odmerka izoflurana in poglobljanje sedacije lahko povzroči hipotenzijo in respiratorno depresijo. Nasprotno pa se lahko pri zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z izofluranom pojavi blaga ali zmerna hipertenzija, zlasti med sočasno uporabo vazoaktivnih zdravil. Pri bolnikih, ki prehajajo z intravenske sedacije na sedacijo z izofluranom, se lahko zgodaj po začetku dajanja izoflurana pojavi prehodna hipotenzija, ki je lahko povezana s koncentracijami izoflurana ob koncu dihanja, glejte poglavje 4.8.

Uporaba izoflurana pri hipovolemičnih, hipotenzivnih in oslabeledih bolnikih ni obsežno raziskana. Pri dajanju izoflurana takim bolnikom je potrebna previdnost. Pri teh bolnikih lahko razmislimo o manjšem odmerku. Pri bolnikih s hudim šokom, ki se ne odzivajo na vazopresorje, je potrebna izjemna previdnost.

Na voljo je malo izkušenj z neprekinjeno uporabo izoflurana, daljšo od 48 ur. Izofluran se sme uporabljati dlje kot 48 ur samo, če korist odtehta potencialno tveganje. Pri mlajših otrocih je treba posebno pozornost nameniti reverzibilnim nevrološkim simptomom po daljši uporabi, glejte poglavje 5.1.

Med sedacijo z izofluranom se lahko intrakranialni tlak (IKT) nekoliko poveča, glejte poglavje 5.1. Pri dajanju izoflurana bolnikom s povečanim IKT je potrebna previdnost, prav tako je pri teh bolnikih treba nadzorovati IKT, ali pa je treba razmisliti o drugem načinu sedacije.

Maligna hipertermija

Pri dovzetnih bolnikih lahko sedacija z izofluranom izzove skeletno-mišično hipermetabolično stanje, ki vodi do povečane potrebe po kisiku in do kliničnega sindroma, ki je znan kot maligna hipertermija. Sindrom vključuje nespecifične znake kot so mišična rigidnost, tahikardija, tahipneja, cianoza, aritmije in nestabilni krvni tlak. pPmembno je vedeti, da se lahko nekateri od teh nespecifičnih znakov pojavijo tudi pri lažji anesteziji, akutni hipoksiji, sepsi itd.). Povečanje celotne presnove se lahko odraža v povišani telesni temperaturi (ki lahko hitro naraste zgodaj ali pozno, vendar običajno ni prvi znak povečane presnove). PCO₂ lahko naraste, PaO₂ in pH lahko padeta in lahko se pojavita hiperkaliemija in bazični primanjkljaj. Zdravljenje vključuje ukinitvev sprožilnega sredstva (npr. izoflurana), intravensko dajanje natrijevega dantrolena in uvedbo podpornega zdravljenja. Tako zdravljenje vključuje vse ukrepe za povrnitev telesne temperature na normalno raven, če je indicirano tudi respiratorno podporo in podporo obtočil, ter uravnavanje motenj elektrolitov-tekočin ter kislinsko-bazičnega ravnovesja. (Za dodatne informacije o zdravljenju bolnika glejte informacije o zdravilu za intravenski natrijev dantrolen). Kasneje se lahko pojavi odpoved ledvic.

Hiperkaliemija

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila povezana z redkim povečanjem ravni kalija v serumu, ki je v pooperativnem obdobju povzročilo srčne aritmije in smrti pri pediatričnih bolnikih. Bolniki z latentnimi ali prebolelimi živčno-mišičnimi boleznimi, zlasti z mišično distrofijo Duchenne, so temu najbolj podvrženi. Sočasna uporaba sukcinilholina je bila povezana z večino, vendar ne z vsemi temi primeri. Ti bolniki so imeli tudi znatno povečanje kreatin kinaze v serumu, v nekaterih primerih je prišlo do spremembe sestave urina, ki se ujema z mioglobinurijo. Kljub podobnosti v predstavitvi z maligno hipertermijo, nobeden od teh bolnikov ni imel znakov ali simptomov mišične rigidnosti ali hipermetaboličnega stanja. Priporočljivo je zgodnje in agresivno zdravljenje hiperkaliemije in odpornih aritmij, kot tudi nadaljnja ocena za latentno živčno-mišično bolezen.

Splošno

Izofluran lahko povzroči respiratorno depresijo, k čemur še pripomore narkotična premedikacija ali druga zdravila, ki povzročijo respiratorno depresijo, glejte poglavje 4.8.

Delovanje vseh pogosto uporabljenih mišičnih relaksantov je znatno povečano z izofluranom, učinek je najbolj izrazit z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti.

Pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi, kot je miastenija gravis, so opazili poslabšanje živčno-mišične šibkosti. Izofluran je pri teh bolnikih potrebno uporabljati previdno.

Previdnost je potrebna pri uvajanju splošne anestezije, vključno z izofluranom, pri bolnikih z mitohondrijskimi boleznimi.

Pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo je pomembno vzdrževanje normalne hemodinamike v izogib ishemije miokarda.

Poročali so o podaljšanju intervala QT, ki je bil povezan s torsade de pointes (v izjemnih primerih smrtnim). Previdnost je potrebna pri uporabi izoflurana pri bolnikih s tveganjem za podaljšanje intervala QT.

Poročila kažejo, da lahko izofluran povzroči okvaro jeter, ki sega od blagega prehodnega povečanja jetrnih encimov do – v zelo redkih primerih – usodne jetrne nekroze. Poročali so, da lahko predhodna izpostavljenost halogeniranim ogljikovodikovim anestetikom poveča možnost za okvaro jeter, zlasti če so od takšne izpostavljenosti minili manj kot 3 meseci. Ciroza, virusni hepatitis ali druga prej obstoječa bolezen jeter so lahko razlog za izbiro drugega anestetika namesto izoflurana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije

Neselektivni zaviralci monoamino oksidaze (MAO):

Tveganje za krizo med sedacijo. Uporabi izoflurana se je treba izogibati 15 dni po zadnjem jemanju zaviralca MAO.

Kombinacije, ki potrebujejo previdnostne ukrepe pri uporabi

Beta-simpatikomimetiki, kot je izoprenaline ter alfa- in beta-simpatikomimetiki, kot je adrenalin in noradrenalin:

Med sedacijo z izofluranom jih je treba uporabljati previdno zaradi potencialnega tveganja za ventrikularno aritmijo, glejte poglavje 5.1.

Posredno delujoči simpatikomimetiki (amfetamini in njihovi derivati, psihostimulansi, zaviralci apetita, efedrin in njegovi derivati):

Tveganje za hipertenzijo. Uporabi izoflurana se je priporočeno izogibati nekaj dni po zaužitju zadnjih posredno delujočih simpatomimetikov.

Adrenalin, subkutano ali gingivalno injiciranje:

Tveganje za resno ventrikularno aritmijo kot posledica povečane srčne frekvence. Omejeni podatki kažejo, da subkutana infiltracija do 0,25 mg (50 ml raztopine 1:200.000) adrenalina pri odrasli osebi s telesno maso 70 kg ne povzroča ventrikularnih aritmij, če ni sočasno obstoječe miokardne hipoksije.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji):

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo kardiovaskularne kompenzacijske reakcije.

Antagonisti kalcija, zlasti dihidropiridinski derivati:

Izofluran lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti kalcija, privede do izrazite hipotenzije. Pri sočasni uporabi antagonistov kalcija z inhalacijskimi anestetiki, vključno z izofluranom, je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivni negativni inotropni učinek.

Opioidi, benzodiazepini in druga sedativna zdravila:

Opioidi, benzodiazepini in druga sedativna zdravila so povezani z respiratorno depresijo, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z izofluranom.

Mišični relaksanti:

Delovanje vseh pogosto uporabljenih mišičnih relaksantov je znatno povečano z izofluranom, učinek je najbolj izrazit z ne-depolarizirajočimi zdravili. Neostigmin bo izničil učinek ne-depolarizirajočih relaksantov, nima pa učinka na mišično relaksacijo zaradi samega izoflurana.

Izoniazid:

Uporaba izoflurana in izoniazida lahko privede do okrepitve hepatotoksičnih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi izoflurana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, glejte poglavje 5.3. Izofluran ima relaksantni učinek na maternico, s potencialnim tveganjem za maternične krvavitve. Zdravila Sedaconda se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se izofluran/presnovki izločajo v materino mleko. Ker se veliko učinkovin izloča v materino mleko, je potrebna previdnost pri dajanju izoflurana ženski, ki doji.

Plodnost

Podatki o plodnosti o uporabi pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev ali samic, glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo lahko vpliva na vožnjo in upravljanje strojev. Bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev vsaj 24 ur po sedaciji z izofluranom. Spremembe v obnašanju in intelektualni funkciji lahko trajajo do 6 dni po uporabi izoflurana kot anestetika. To je treba upoštevati, ko se bolniki vrnejo k običajnim dnevnim aktivnostim, vključno z vožnjo ali upravljanjem težkih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki se pojavijo med uporabo izoflurana, so pri običajnem odmerku logični podaljšek njegovega farmakofiziološkega delovanja in vključujejo respiratorno depresijo, hipotenzijo in aritmije. Potencialni resni neželeni učinki vključujejo maligno hipertermijo, anafilaktične reakcije in jetrne neželene učinke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri uporabi splošnih inhalacijskih anestetikov, vključno z izofluranom, so opazili tudi srčni zastoji.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost neželenih učinkov je kategorizirana v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg, in sicer pri uporabi inhalacijskega izoflurana za splošno anestezijo. Pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, zato je pogostnost kategorizirana kot "neznana".

Preglednica 1: Povzetek najpogostejših neželenih učinkov

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	neznana neznana	anafilaški reakcije ¹ preobčutljivost ¹
Presnovne in prehranske motnje	neznana neznana	hiperkaliemija ² povečanje vrednost sladkorja v krvi
Psihiatrične motnje	neznana neznana neznana	agitacija delirij spremembe razpoloženja
Bolezni živčevja	neznana neznana	konvulzije mentalne motnje
Srčne bolezni	neznana neznana neznana neznana neznana neznana	aritmije bradikardija srčni zastoj podaljšanje intervala QT tahikardija <i>Torsade de pointes</i>
Žilne bolezni	neznana	hipotenzija ²
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana neznana neznana neznana	bronhospazem dispneja ¹ piskanje ¹ respiratorna depresija ² laringospazem
Bolezni prebavil	neznana neznana neznana	ileus bruhanje navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana neznana neznana	jetrna nekroza ² poškodba jetrnih celic ² povečana vrednost bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	neznana neznana neznana	otekanje obraza ¹ kontaktni dermatitis ¹ izpuščaj ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana neznana	mioglobinurija rabdmioliza
Bolezni sečil	neznana neznana	povečana vrednost kreatinina v krvi znižana vrednost sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana neznana neznana	maligna hipertermija ² nelagodje v prsih ¹ mrzlica
Preiskave	neznana neznana neznana neznana neznana neznana	povečano število levkocitov ¹ povišana vrednost jetrnih encimov ² povišana vrednost fluoridov ¹ nenormalni elektroencefalogram znižana vrednost holesterola v krvi znižana vrednost alkalne fosfataze v krvi povečana koncentracija kreatinin kinaze v krvi

¹Glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov

²Glejte poglavje 4.4

Učinkovitost in varnost zdravila Sedaconda za sedacijo pri mehansko predihavanih odraslih bolnikih, kjer so uporabljali aparat Sedaconda ACD, so ocenili v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju SED001. Vključena je bila mešana kohorta kirurških in medicinskih bolnikov, ki so potrebovali mehansko predihavanje in sedacijo. Bolnike so randomizirali na prejemanje izoflurana (n = 150) ali propofola (n = 151) kot edini sedativ do 48 ± 6 ur ali na

ekstubacijo. Preglednica 2 prikazuje pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v tej študiji pri bolnikih, ki so bili sedirani z zdravilom Sedaconda.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov zdravil med sedacijo z zdravilom Sedaconda (n = 150) v študiji SED001, brez dogodkov, o katerih so poročali bolniki sami

Organski sistemi neželeni učinek	Pogostnost
Srčne bolezni tahikardija sinusna tahikardija	pogosti pogosti
Psihiatrične motnje delirij agitacija	pogosti pogosti
Žilne bolezni hipotenzija	pogosti
Preiskave povečana koncentracija kreatinin kinaze v krvi	pogosti
Bolezni prebavil navzea bruhanje	pogosti pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih pooperativni delirij	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Število levkocitov

Prehoden porast levkocitov so opazili tudi v odsotnosti operacijskega stresa.

Preobčutljivost

Prejeta so bila redka poročila o preobčutljivosti (vključno s kontaktnim dermatitisom, izpuščajem, dispnejo, piskajočim dihanjem, nelagodjem v prsih, otekanjem obraza ali anafilaktično reakcijo), zlasti v povezavi z dolgotrajno poklicno izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom, vključno z izofluranom. Te reakcije so bile potrjene s kliničnim testiranjem (npr. provokacija z metaholinom). Vendar etiologija anafilaktičnih reakcij med izpostavljenostjo inhalacijskim anestetikom ni jasna zaradi motečega učinka sočasne izpostavljenosti večim zdravilom, od katerih je za številna znano, da povzročajo takšne reakcije.

Anorganski fluorid v serumu

Med in po sedaciji z izofluranom se lahko pojavi rahlo povečana raven anorganskega fluorida v serumu zaradi nizke stopnje biološke razgradnje zdravila. Ni podatkov, ki bi kazali, da te koncentracije anorganskega fluorida v serumu povzročajo ledvično toksičnost (povprečno 25 mikromolov/l po 48 urah sedacije z izofluranom v eni študiji, v skladu z drugimi študijami s podobno ali daljšo izpostavljenostjo).

Posebne skupine bolnikov

Živčno-mišična bolezen

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila povezana z redkim zvišanjem koncentracije kalija v serumu, ki je v pooperativnem obdobju povzročila srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih. Zdi se, da so najbolj ranljivi bolniki z latentno in prebolelo živčno-mišično boleznijo, zlasti z mišično distrofijo Duchenne (glejte poglavje 4.4.).

Starejši

Za vzdrževanje sedacije pri starejših bolnikih so običajno potrebne nižje koncentracije izoflurana (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba inhalacijskih anestetikov je bila povezana z redkim povečanjem koncentracije kalija v serumu, ki je v pooperativnem obdobju povzročila srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih, glejte poglavje 4.4.

Za opis pediatrične študije SED002 glejte poglavje 5.1. Pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri pediatrični populaciji v študiji SED002 so podobni kot pri odraslih (preglednica 2), razen hipotenzije (zelo pogosti, 20 %), bradikardije (pogosti, 3 %) in halucinacij (pogosti, 3 %), ki so pogostejše pri pediatričnih bolnikih. Pojavnost hipotenzije je lahko odvisna od odmerka in je povezana z naraščajočo izpostavljenostjo (končne koncentracije) izoflurana, običajno se pojavi zgodaj in se običajno obvladuje s prilagoditvijo odmerka izoflurana ali hemodinamskim zdravljenjem s tekočinami ali vazoaaktivnimi zdravili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Višje koncentracije izoflurana lahko povzročijo hipotenzijo in respiratorno depresijo. Priporočljivo je natančno spremljanje krvnega tlaka in dihanja. V primeru očitnega prevelikega odmerjanja je mogoče izločanje najhitreje doseči z odstranitvijo aparata Sedaconda ACD. V manj hudih primerih se ustavi črpalko za brizgo, dokler koncentracija zdravila ne pade. Morda bodo potrebni podporni ukrepi za odpravo hipotenzije in respiratorne depresije, ki sta posledici pretirano globoke sedacije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na živčevje, splošni anestetiki, halogenirani ogljikovodiki, oznaka ATC: N01AB06

Mehanizem delovanja

Izofluran ima sedativne in anestetične lastnosti. Čeprav natančen mehanizem anestetičnega delovanja ni popolnoma razumljen, na splošno velja, da hlapni anestetiki spreminjajo nevronske funkcije z modulacijo ekscitacijskega in inhibitornega sinaptičnega prenosa. Domneva se, da anestetično delovanje izoflurana poteka preko več mehanizmov, vključno z agonističnim delovanjem na ionske kanale, ki se odprejo, ko se nanje vežejo neurotransmiterji kot so gama-aminomaslena kislina (GABA) in glicinske receptorje, ter antagonističnim delovanjem na receptorje N-metil-D-aspartata (NMDA) v centralnem živčevju, kar povzroča amnezijo in sedacijo. Hlapni anestetiki imajo na splošno tudi mesta delovanja v hrbtenjači, ki prispevajo k sprostitvi skeletnih mišic in zaviranju prenosa aferentnih nociceptivnih dražljajev.

Farmakodinamični učinki

Pri mehansko predihavanih bolnikih povzroči izofluran od odmerka odvisno naraščajočo globino sedacije pri koncentracijah anestetika v izdihanem zraku v višini približno 0,2 % do 1,0 %.

Izofluran ima majhno topnost (porazdelitveni koeficient med krvjo in plinom je 1,4), kar omogoča hiter in predvidljiv začetek sedacije in zbujanje po njej. Vrnitev budnosti kot časa za vrnitev v RASS ≥ 0 (umirjenost in budnost) in kognitivno okrevanje, ocenjeno kot sposobnost sledenja verbalnim ukazom, se običajno pojavi med 10 in 60 minutami po koncu dajanja izoflurana.

Znižanje krvnega tlaka je neposredno povezano s povečanjem koncentracij izoflurana, predvsem zaradi periferne vazodilatacije, glejte poglavje 4.4.

Izofluran v koncentraciji 0,6 % in višjih koncentracijah v izdihanem zraku povzroči bronhodilatacijo z zmanjšanjem tonusa gladkih mišic dihalnih poti pri bolnikih, ki so odporni na β -agoniste. Mehanizem lahko vključuje dušikov oksid in prostaglandine, ki jih sprošča endotelij.

Antiepileptične učinke so opazili pri vrednosti koncentracije v izdihanem zraku približno 0,8-0,9 %.

Izofluran deluje na možgane vazodilatatorno, glejte poglavje 4.4.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija klinične učinkovitosti in varnosti pri odraslih (SED001):

Učinkovitost in varnost zdravila Sedaconda za sedacijo pri mehansko predihavanih odraslih bolnikih, ki uporabljajo aparat za dostavo Sedaconda ACD, so ocenili v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju SED001. Vključena je bila mešana kohorta kirurških in medicinskih bolnikov s srednjo (SD) oceno po poenostavljeni lestvici akutnih fizioloških sprememb II (SAPS II) 43,1 ($\pm 17,7$), ki so potrebovali mehansko predihavanje in sedacijo s ciljnim RASS od -1 do -4 . Bolnike so randomizirali na prejemanje izoflurana ($n = 150$) ali propofola ($n = 151$) kot edini sedativ do 48 ± 6 ur ali na ekstubacijo, kar koli je bilo prej. Intravenske opioide so dajali po potrebi v skladu z vedenjsko lestvico za oceno bolečine (BPS). Bolniki, ki so bili po 48 ± 6 urah še vedno intubirani, so prešli na standardno zdravljenje.

Učinkovitost sedacije v SED001

Dokazano je bilo, da zdravilo Sedaconda ni slabše od propofola glede na odstotek trajanja ciljne globine sedacije (RASS -1 do -4) (razlika v deležu izoflurana v primerjavi s povprečjem propofola $-0,452$ %, 95 % IZ $-2,996$ do $2,093$). Bolniki so bili na ciljni globini sedacije več kot 90 % časa tako pri izofluranu kot propofolu. Srednja vrednost na lestvici RASS za 1. in 2. dan zadevne uporabljene terapije je bila primerljiva. Pri bolnikih, sediranih z izofluranom, je bila povprečna hitrost pretoka na črpalki (SD) $0,4 (\pm 0,2)$ ml/uro na liter minutne ventilacije. To je pomenilo srednjo (SD) vrednost koncentracije izoflurana v izdihanem zraku $0,45 (\pm 0,2)$ %.

Zbujanje po sedaciji in čas do ekstubacije

V študiji SED001 je bila mediana (IQR) časa zbujanja po sedaciji, kjer je bil dosežen rezultat RASS ≥ 0 (buden in umirjen) 48 ur po končani sedaciji 20 (10, 30) minut v skupini z izofluranom in 30 (11, 120) minut v skupini s propofolom.

Za večino bolnikov v obeh krakih zdravljenja je bil čas do ekstubacije kratek. Bolniki v skupini z izofluranom so imeli mediani (IQR) čas do ekstubacije 30 (10, 136) minut. Bolniki v skupini s propofolom pa so imeli mediani (IQR) čas do ekstubacije 40 (18, 125) minut. V dveh urah je bilo ekstubiranih približno 75 % vseh bolnikov.

Potrebe po opioidih in rezultati vedenjske lestvice za oceno bolečine (BPS) v študiji SED001

Več kot 98 % bolnikov je med sedacijo v študiji prejelo opioidno analgezijo, večina je prejela sufentanil. Potrebe po opioidih so bile za skupino izoflurana znatno nižje v primerjavi s skupino propofola za celotno obdobje sedacije, $p = 0,004$. Povprečne ocene BPS so ostale nizke in so bile primerljive med obema zdravljenima krakoma z mediano 3,1 v vsaki skupini.

Študija klinične učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let (SED002):

Učinkovitost in varnost zdravila Sedaconda za sedacijo pri mehansko predihavanih pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, z uporabo naprave za dovajanje zdravila Sedaconda ACD (pri bolnikih z dihalnim volumnom od 30 do 200 ml, priključenih na inspiratorsko stran ventilatorja), sta bili ocenjeni v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem, ocenjevalcem slepem multicentričnem kliničnem preskušanju SED002. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 na sedacijo z zdravilom Sedaconda ($n=61$) ali midazolamom ($n=33$) za predvidoma najmanj 12 ur do 48 ± 6 ur. Neprekinjene infuzije opioidov so bile dovoljene v celotnem obdobju kliničnega preskušanja in so se lahko prilagajale po klinični potrebi. Vsakemu bolniku je bila predpisana ciljna globina sedacije na podlagi ocen COMFORT-B od 17 do 22 („lahka“ sedacija), od 11 do 16 („zmerna“) ali od 6 do 10 („globoka“). Oceno globine sedacije je izvedel ocenjevalec, ki je bil slep za terapijo v preskušanju in predpisano ciljno globino. V primeru neustrezne sedacije so bili dovoljeni dodatni bolusni odmerki propofola ali ketamina.

Učinkovitost sedacije v študiji SED002

Primarna končna točka je bil odstotek časa ustrezno vzdrževane sedacije brez dodatne sedacije v intervalu COMFORT-B, predpisanem za predvidoma najmanj 12 ur (do 48 ± 6 ur). V celotnem naboru podatkov za analizo ($n = 92$) je bilo zdravilo Sedaconda glede odstotka časa ciljne globine sedacije neprimerljivo boljše od midazolama (razlika v deležu pri primerjavi izoflurana z midazolamom v povprečju 6,6 %, 95 % CI -9,0 do 22,1). Bolniki so bili v ciljni globini sedacije v povprečju 68,9 % časa pri izofluranu in 62,4 % časa pri midazolamu.

Pri bolnikih zdravljenih z izofluranom s standardno namestitvijo ACD Sedaconda, je bila mediana (IQR) hitrosti črpanja 0,34 (0,21, 1,41) ml/h na liter minutne ventilacije, pri bolnikih, zdravljenih z izofluranom, z alternativno namestitvijo ACD Sedaconda na inspiratorno stran, je bila mediana (IQR) hitrosti črpanja 1,46 (0,89, 2,0) ml/h na liter minutne ventilacije. Zaradi teh hitrosti črpanja je bila povprečna (SD) končna izdihana koncentracija izoflurana 0,35 % ($\pm 0,15$) oziroma 0,49 % ($\pm 0,20$) pri bolnikih, ki jim je bila predpisana lahka/zmerna in globoka sedacija.

Potrebe po opioidih

Potrebe po opioidih so bile manjše v skupini z izofluranom ($p=0,004$). Povprečni odmerek opioidov, preračunan v intravenski ekvivalent fentanila, je bil 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (95 % CI 1,3, 2,9) v skupini z izofluranom proti 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (95 % CI 3,5, 5,6) v skupini z midazolamom.

Dodatna sedacija

Povprečno (SD) število potrebnih bolusnih odmerkov dodatne sedacije je bilo 1,4 (3,1) proti 2,1 (3,9) v skupini z izofluranom oziroma midazolamom.

Razvoj tolerance

Na podlagi potreb po odmerkih izoflurana in opioidov v daljšem časovnem obdobju do 48 ur ni bilo znakov kratkoročnega razvoja tolerance med sedacijo z izofluranom.

Čas do ekstubacije

Mediana (IQR) časa do ekstubacije po koncu študijske sedacije je bila bistveno krajša v skupini z izofluranom kot v skupini z midazolamom, in sicer 0,75 (0,25, 1,50) oziroma 1,09 (0,49, 5,50) ure ($p=0,0107$).

Sočasno uporabljene simpatikomimetiki in incidenca ventrikularne aritmije v študijah SED001 in SED002:

V študiji SED001 pri odraslih bolnikih, kjer je več kot 80 % bolnikov v obeh skupinah prejelo noradrenalin, se je ventrikularna aritmija pojavila pri 1 od 150 bolnikov, ki so prejeli sedacijo izoflurana. V študiji SED002 pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 17 let, kjer je 57 % bolnikov, ki so prejeli izofluran, prejelo noradrenalin, 21 % pa adrenalin, ni bilo primera ventrikularne aritmije med 61 bolniki, zdravljenimi z izofluranom. Glejte poglavje 4.5.

Pediatrična populacija, mlajša od 3 let

Podatkov o učinkovitosti ali varnosti pri pediatrični populaciji, mlajši od 3 let iz nadzorovanih študij ni, vendar pa se je izofluran uporabljal kot sedativ tudi pri otrocih. Izkušnje iz več majhnih študij so poročale o odmerkih za sedacijo, ki so bili podobni kot v študijah pri odraslih, med 0,3 in 0,9 % koncentracije izoflurana v izdihanem zraku.

V več študijah so predvsem pri precej mlajših otrocih opazili reverzibilno nevrološko disfunkcijo, predvsem pri sedaciji z izofluranom za > 24 ur. Pri sedaciji z izofluranom za 12 ur ali manj nevrološke disfunkcije praviloma niso opazili. Poročali so o nevroloških simptomih, vključno z ataksijo, vznemirjenostjo, nehotenimi gibi, halucinacijami in zmedenostjo, ki je trajala do 72 ur. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Na splošno je privzem hlapnih anestetikov odvisen od njihove topnosti v krvi, bolnikovega minutnega volumna srca in razliko med parcialnim tlakom plina v alveolah in venski krvi malega krvnega obtoka. Po vdihavanju izoflurana je alveolarni privzem hiter.

Porazdelitev

Izofluran je zelo lipofilen in hitro prehaja skozi biološke membrane. Koeficient kri/plin je 1,4, koeficient možgani/kri pa 1,6. Po hitrem privzemu v alveole pri vdihavanju izofluran, ki se prenaša s krvjo, doseže različne organe, pri čemer so možgani glavni ciljni organ.

Biotransformacija

Biotransformacija izoflurana je pri človeku minimalna. Manj kot 0,2 % absorbiranega izoflurana se pojavi v seču v obliki neaktivnih presnovkov. Presnova poteka preko citokroma CYP2E1 in se začne z oksidacijo. Izofluran se presnovi v trifluoroacetno kislino (TFA) in difluorometanol. Difluorometanol se nadalje hidrolizira v fluoridne ione. Povprečna raven anorganskega fluorida v serumu pri bolnikih, ki so prejeli izofluran za sedacijo do 48 ur, je med 20 in 25 mikromoli/l. Po uporabi izoflurana niso poročali o znakih poškodb ledvic.

Izločanje

Izofluran se izloča skoraj izključno v nespremenjeni obliki preko dihalnih poti. V povprečju se preko te poti izloči 95 % izoflurana.

Ledvična okvara

Farmakokinetičnih študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker je izločanje izoflurana skozi ledvice minimalno, ni pričakovati učinkov na izpostavljenost izofluranu pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Farmakokinetičnih študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. Ker je presnova izoflurana minimalna, ni pričakovati učinkov na izpostavljenost izofluranu pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) v odmerkih, ki povzročajo blago do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov v času hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v možganih v razvoju, kar je lahko povezano z dolgotrajnimi kognitivnimi motnjami. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

Učinke na plodnost so proučevali pri samcih in samicah podgan, izpostavljenih anestetičnim koncentracijam izoflurana pred parjenjem. Izofluran ni vplival na plodnost niti samcev niti samic. Študije na samicah miši, izpostavljenih izofluranu pred nosečnostjo in med njo, ter samcev miši, ki so bili izpostavljeni izofluranu skozi spermatogenezo in med parjenjem, niso pokazale neželenih učinkov na razmnoževanje.

V študijah na podganah z 48-urno neprekinjeno izpostavljenostjo izofluranu ter ponavljajočo se izpostavljenostjo 6 ur/dan tekom 28 dni, so opazili različne stopnje histoloških sprememb na testisih, pri čemer so jasni znaki okrevanja pri podganah, ki so imele po izpostavljenosti izofluranu 14-dnevno obdobje okrevanja brez izpostavljenosti. Pri psih niso opazili histoloških sprememb na testisih po 48-urni neprekinjeni izpostavljenosti izofluranu ali ponavljajoči se izpostavljenosti 4 ure/dan tekom 28 dni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Po pritrditvi nastavka za polnjenje zdravila Sedaconda: 14 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz stekla jantarne barve tipa III z nominalno kapaciteto 100 ml ali 250 ml s črno navojno zaporko in polietilenskim stožcem.

Velikosti pakiranja:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Nastavek za polnjenje zdravila Sedaconda

Odstranite zaporko s steklenice zdravila Sedaconda in pritrdite nastavek za polnjenje zdravila Sedaconda, kot je prikazano v navodilih za namestitvev, ki so priložena nastavku na polnjenje. Ko je nastavek pritrjen na steklenico, nastavek za polnjenje in pripadajoči zaščitni pokrovček nadomestita zaporko. Kadar nastavek ni v uporabi, naj bo zaščiten z zaščitnim pokrovčkom.

Odstranjevanje anestezijskih hlapov in delovni prostor

Med zdravljenjem z zdravilom Sedaconda je treba upoštevati previdnostne ukrepe, da se prepreči razlitje in onesnaženje prostora. Previdnostni ukrepi vključujejo ustrezno splošno prezračevanje v sobi za intenzivno nego, uporabo dobro zasnovanega sistema za odstranjevanje anestezijskih hlapov, delovne prakse za zmanjšanje uhajanja in razlitja med uporabo zdravila Sedaconda, ter redno vzdrževanje opreme, da se uhajanja čim bolj zmanjšajo. Taki previdnostni ukrepi so se izkazali za učinkovite pri ohranjanju poklicne izpostavljenosti na nizki ravni.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sedana Medical AB
Svärdvägen 3A
SE-182 33 Danderyd
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02868/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 12. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 12. 2024