

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sedaconda 100% líquido para inhalación del vapor

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Isoflurano 100%

3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para la inhalación del vapor.

Líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para la sedación de pacientes adultos con ventilación mecánica y pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad durante su ingreso en cuidados intensivos.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento solo debe ser administrado por personal médico familiarizado con el manejo de pacientes con ventilación mecánica, con el dispositivo de administración Sedaconda ACD (Dispositivo de Conservación Anestésica) y con la farmacodinámica del isoflurano.

Isoflurano solo se debe administrar en un entorno adecuadamente equipado, mediante personal formado en el manejo de agentes anestésicos volátiles (ver sección 6.6).

Sedaconda solo se debe administrar mediante el sistema Sedaconda ACD, puesto que la eficacia y seguridad de la sedación con isoflurano inhalado solo han sido establecidas con el uso de Sedaconda ACD. Sedaconda solo se debe utilizar en pacientes intubados o traqueotomizados con vías respiratorias protegidas.

Para guiar la dosificación durante la sedación, la valoración clínica de la profundidad de la sedación se debe realizar con una escala de sedación clínica validada, como la escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) o Escala de Comportamiento de Confort (COMFORT-B). Es imprescindible monitorizar de forma regular la concentración administrada y la concentración tidal final de isoflurano para mantener la concentración tidal final dentro de los límites establecidos en la sección “Posología” descrita más abajo.

Las dosis de purgado y de bolos no se deben realizar nunca de manera manual, ver las Instrucciones de Uso (IDU) administradas conjuntamente con Sedaconda ACD.

Posología

Purgado del sistema

Al iniciar el tratamiento, la línea de infusión de Sedaconda ACD se debe purgar con un volumen de 1,2 ml.

Adultos:

Dosis de inicio y ajustes de dosis

La velocidad de infusión recomendada es de 3 ml/hora. Los ajustes en la velocidad de infusión se deben realizar de 0,5 a 1,0 ml/hora. Para aumentar la sedación rápidamente, se puede administrar a través de la bomba un bolo programado de 0,3-0,5 ml. Normalmente se puede interrumpir la administración de otros sedantes una vez se ha iniciado el tratamiento con Sedaconda.

Dosis de mantenimiento

La velocidad de infusión para alcanzar la sedación requerida se debe ajustar para igualar la ventilación por minuto del paciente (VM). Incrementar la VM típicamente requiere un aumento en la velocidad de infusión para mantener las concentraciones en espiración de isoflurano espirado y el nivel de sedación requeridos.

En ausencia de otros agentes sedantes, pero con administración intravenosa de opioides, la velocidad de infusión típica para conseguir valores de RASS de -1 a -4 son aproximadamente 0,4 ml/hora por litro de VM, lo que se traduce en una velocidad de infusión de aproximadamente 3 ml/hora para un paciente con un VM de 7 litros.

Pacientes pediátricos de 3 a 17 años:

Dosis de inicio y ajustes de dosis

La velocidad de infusión recomendada es de 2 ml/hora. Los ajustes en la velocidad de infusión se deben realizar de 0,5 a 1,0 ml/hora. Para aumentar la sedación rápidamente, puede administrarse a través de la bomba de un bolo programado de 0,2-0,3 ml. Normalmente se puede interrumpir la administración de otros sedantes una vez se ha iniciado el tratamiento con Sedaconda.

Dosis de mantenimiento para la colocación estándar del dispositivo Sedaconda ACD

En ausencia de otros sedantes, pero con administración intravenosa continua de opioides, la velocidad de infusión típica para la colocación estándar del dispositivo Sedaconda ACD en la pieza en Y es, aproximadamente 0,35 ml/hora por litro de ventilación por minuto (VM), lo que se traduce en una velocidad de infusión de 1,4 ml/hora para un paciente con una VM de 4 litros.

Dosis de mantenimiento para la colocación alternativa del dispositivo Sedaconda ACD

En ausencia de otros sedantes, pero con administración intravenosa continua de opioides, la velocidad de infusión típica para la colocación alternativa del dispositivo Sedaconda ACD en la salida inspiratoria del respirador es de 1,5 ml/hora por litro de ventilación por minuto (VM), lo que se traduce en una velocidad de infusión de aproximadamente 6 ml/hora para un paciente con una VM de 4 litros.

Uso prolongado

Existen datos limitados acerca del uso continuado de isoflurano en periodos superiores a 48 horas. Isoflurano solo se debe usar durante periodos superiores a 48 horas cuando el beneficio supere el riesgo potencial. En los pacientes más jóvenes, se deben tomar consideraciones especiales respecto a un daño neurológico reversible tras su uso prolongado, consultar sección 5.1.

Otras consideraciones:

La velocidad de infusión se debe ajustar al objetivo específico de sedación, teniendo en cuenta la edad del paciente y su condición médica, así como otros sedantes con acción central administrados de manera concomitantes. Pueden ser necesarias velocidades de infusión de hasta 14 ml/hora. Los requerimientos de

dosis normalmente no aumentan con el tiempo, a no ser que los sedantes de acción central concomitantes se suspendan durante el tratamiento.

La concentración de espiración máxima a largo plazo recomendada de isoflurano durante la sedación es de 1%, aunque se pueden usar breves periodos de hasta 1,5%, por ejemplo durante procedimientos cortos (p.ej. reposicionamiento del paciente) que requieran sedación ligeramente incrementada. Para procedimientos cortos o para incrementar la sedación rápidamente, se puede administrar un bolo programado de 0,3-0,5 ml en adultos y 0,2-0,3 ml para pacientes pediátricos a través de la bomba.

Para procedimientos que implican instrumentalización de la vía aérea, tales como broncoscopia, pueden ser necesarios otros sedantes de acción corta para mantener una sedación adecuada.

Evaluación clínica del nivel de sedación

Se recomienda realizar evaluaciones frecuentes del nivel de sedación con una escala de sedación validada durante las dos primeras horas o hasta que se haya alcanzado la profundidad de sedación y ésta sea estable para guiar el ajuste de la dosis. A partir de ahí, el grado de sedación se debe valorar como mínimo cada 4 horas.

Durante el bloqueo neuromuscular continuado, la evaluación clínica de la profundidad de la sedación no se puede evaluar de inmediato. En estos pacientes, la concentración espirada de isoflurano es informativa.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En adultos, la edad avanzada se asocia con una mayor sensibilidad al isoflurano y por lo tanto, los requerimientos de dosis pueden ser más bajos en este tipo de pacientes.

Alteración de la función renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal, ver sección 5.2.

Alteración de la función hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función hepática, ver sección 5.2. Isoflurano se debe usar con precaución en pacientes con cirrosis, hepatitis vírica u otras enfermedades de hígado preexistentes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Sedaconda no se debe usar en pacientes menores de 3 años ya que la eficacia y seguridad en esta población no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

General

Sedaconda es para vía inhalatoria.

Sedaconda solo se debe administrar mediante el dispositivo de administración Sedaconda ACD y la jeringa Sedaconda, cargada utilizando el Adaptador de Llenado Sedaconda. Sedaconda ACD es un intercambiador pasivo modificado de calor y humedad (HME) y como tal añade espacio muerto al circuito respiratorio. El estado ventilatorio del paciente se debe tener en cuenta al seleccionar el tamaño de Sedaconda ACD, ver las instrucciones de uso suministradas junto con el Sedaconda ACD.

Cuando vaya a ser utilizado, Sedaconda se deberá encontrar a temperatura ambiente. Ver sección 6.6. para más información sobre el uso del Adaptador de Llenado Sedaconda.

Pacientes pediátricos de 3 a 17 años:

Para pacientes con volumen tidal superiores a 200 ml, normalmente se puede utilizar la colocación estándar del dispositivo Sedaconda ACD-S en la pieza en Y del circuito respiratorio. Para pacientes con un volumen tidal de 30-200 ml que no pueden tolerar el espacio muerto adicional de Sedaconda ACD-S o que necesitan humidificación activa, el dispositivo Sedaconda ACD se puede colocar en la salida inspiratoria del respirador (es decir, ubicación alternativa). Para más información sobre la colocación alternativa, consulte la guía de uso del dispositivo Sedaconda ACD. A diferencia de la colocación estándar, la colocación en la salida inspiratoria del respirador solo utiliza la función evaporadora del dispositivo Sedaconda ACD. Con este método, no hay reutilización de isoflurano, calor o humedad por lo que se requiere de una humidificación activa que se conecta entre el dispositivo Sedaconda ACD y el tubo endotraqueal.

4.3. Contraindicaciones

Sedaconda está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al isoflurano o a otros agentes anestésicos halogenados volátiles.

También está contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospechada a la hipertermia maligna.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se puede producir hipotensión y depresión respiratoria al incrementar la dosis de isoflurano y profundizarse la sedación. Por el contrario, una hipertensión leve o moderada podría ocurrir al reducir la dosis o terminar el tratamiento con isoflurano, especialmente durante el uso concomitante de medicamentos vasoactivos. En pacientes en los que se transiciona de una sedación intravenosa a sedación con isoflurano, pueden presentar una hipotensión transitoria poco después de iniciar la administración de isoflurano, lo cual podría estar relacionado con la concentración al final de la espiración de isoflurano. Consultar la sección 4.8 para más información.

El uso de isoflurano en pacientes con hipovolemia, hipotensión y debilitados no ha sido ampliamente investigado. Se deberá tener precaución cuando se administre isoflurano a estos pacientes. Se puede considerar una dosis más baja en estos pacientes. Se deberá tener máxima precaución en pacientes con shock grave que no responde a vasopresores.

Existen datos limitados acerca del uso continuado de isoflurano en periodos superiores a 48 horas. Isoflurano solo se deberá usar durante periodos superiores a 48 horas cuando el beneficio supere el riesgo potencial. En los pacientes más jóvenes, se debe prestar especial atención a síntomas neurológicos reversibles después de un uso prolongado, consultar sección 5.1.

Durante la sedación con isoflurano, se puede incrementar ligeramente la presión intracraneal (PIC), ver sección 5.1. Se deberá tener precaución al administrar isoflurano a pacientes con incremento de la PIC, y se deberá monitorizar la PIC en dichos pacientes o considerar otra forma de sedación.

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, la anestesia con isoflurano puede provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético ocasionando una gran demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido por hipertermia maligna. El síndrome tiene características inespecíficas tales como rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y tensión arterial inestable (es necesario tener en cuenta que varios de estos signos inespecíficos pueden aparecer con anestesia ligera, hipoxia aguda, sepsis, etc.). Un incremento en el metabolismo general se puede reflejar en un aumento de la temperatura (lo cual se puede incrementar de forma precoz o tardía, pero normalmente no es el primer signo de estado hipermetabólico). Se puede incrementar la PCO_2 y disminuir la PaO_2 y el pH y puede aparecer hiperpotasemia y un déficit

de bases. El tratamiento incluye la suspensión del producto causante (ej. isoflurano), administración intravenosa de dantroleno sódico y la aplicación de una terapia de soporte.

Esta terapia incluye esfuerzos enérgicos para reducir a la normalidad la temperatura corporal, soporte respiratorio y circulatorio y tratamiento de los desequilibrios del balance hidroelectrolítico. (Para obtener información adicional sobre cómo tratar al paciente, consulte la ficha técnica de dantroleno sódico intravenoso). Posteriormente puede aparecer insuficiencia renal.

Hiperpotasemia

El uso de anestésicos inhalados se ha asociado raramente con aumentos en los niveles de potasio sérico que han dado lugar a arritmias cardíacas, algunas mortales, en pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. Los pacientes con enfermedades musculares obvias o latentes, especialmente la distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso concomitante de suxametonio ha sido asociado con la mayoría, aunque no todos, de estos casos. Estos pacientes también experimentan elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hiperpotasemia y las arritmias resistentes, al igual que la evaluación posterior de la enfermedad neuromuscular latente.

General

El isoflurano es un depresor respiratorio cuyo efecto es acentuado por premedicación narcótica o el uso concomitante de otros medicamentos que causen depresión respiratoria, ver sección 4.8.

Todos los relajantes musculares comúnmente utilizados son potenciados por isoflurano, siendo el efecto más profundo con los relajantes musculares no despolarizantes.

En pacientes con enfermedades neuromusculares, tales como miastenia gravis, se puede observar una potenciación de la fatiga neuromuscular. Isoflurano se deberá usar con precaución en estos pacientes.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo isoflurano, a los pacientes con trastornos mitocondriales.

El mantenimiento de la hemodinámica normal para evitar la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria es primordial.

Se han recibido notificaciones de prolongación del intervalo QT, asociado con torsade de pointes (mortal, en casos excepcionales). Se debe tener precaución cuando se administra isoflurano a pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT.

Se ha notificado casos de daño hepático con isoflurano en un rango que va desde aumento leve transitorio de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática mortal en casos muy raros. Se ha referido que la exposición previa a los anestésicos hidrocarbonados halogenados, especialmente si el intervalo es menor de 3 meses, puede aumentar el potencial para el daño hepático. La presencia de cirrosis, hepatitis viral u otra enfermedad hepática preexistente, pueden ser una razón para seleccionar otro anestésico que no sea isoflurano.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones que no se aconseja usar:

Los inhibidores no-selectivos de la MAO:

Riesgo de colapso preoperatorio. El uso de isoflurano se debe evitar durante los 15 días posteriores tras la última toma de inhibidores de la MAO.

Combinaciones con las que hay que tener precaución:

Medicamentos Beta-simpaticomiméticos como la isoprenalina y medicamentos alfa y beta-simpaticomiméticos, como la epinefrina y la norepinefrina

Se debe utilizar con precaución durante la sedación con isoflurano, debido a un riesgo potencial de arritmias ventriculares. Ver sección 5.1.

Simpaticomiméticos indirectos (anfetaminas y sus derivados, psicoestimulantes, supresores del apetito, efedrina y sus derivados):

Riesgo de hipertensión. Es preferible evitar el uso de isoflurano durante unos días después de la toma del último medicamento simpaticomimético indirecto.

Epinefrina, mediante inyección subcutánea o gingival:

Riesgo de arritmias ventriculares graves como resultado de un aumento del ritmo cardíaco. Datos limitados sugieren que la infiltración subcutánea de hasta 0,25 mg (50 ml de una solución de epinefrina 1:200.000) a un adulto de 70 kg no induce arritmias ventriculares en ausencia de hipoxia cardíaca coexistente.

Beta-bloqueantes:

Los mecanismos compensadores cardiovasculares se pueden ver comprometidos por la presencia de beta-bloqueantes.

Antagonistas del calcio, particularmente derivados de la dihidropiridina:

Isoflurano puede producir una marcada hipotensión, en pacientes tratados con antagonistas del calcio. Se deberá tener precaución con el uso concomitante de antagonistas del calcio con anestésicos inhalados, incluyendo isoflurano, debido al riesgo de efecto aditivo inotrópico negativo.

Analgésicos opiáceos, benzodiacepinas y otros medicamentos sedantes:

Los analgésicos opiáceos, benzodiacepinas y otros medicamentos sedantes se asocian con una acción depresora sobre la respiración, se deben administrar con precaución cuando se administren concomitantemente con isoflurano.

Relajantes musculares:

Todos los relajantes musculares comúnmente utilizados son potenciados notablemente por el isoflurano, siendo el efecto más profundo con los medicamentos no despolarizantes. La neostigmina ejerce efecto antagonista al de los relajantes musculares no despolarizantes, pero no tiene efecto en la relajación muscular directa del isoflurano.

Isoniazida: El uso concomitante de isoflurano e isoniazida puede llevar a potenciar la hepatotoxicidad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo No hay datos, o éstos son limitados, relativos al uso de isoflurano en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, ver sección 5.3. Isoflurano tiene efectos relajantes sobre el útero lo que supone un riesgo potencial de sangrado uterino. Sedaconda no debe usarse en mujeres embarazadas excepto cuando sea absolutamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si isoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se deben tomar precauciones cuando isoflurano se administra a una mujer en periodo de lactancia, puesto que muchos principios activos son excretados en la leche materna.

Fertilidad

No existen datos de fertilidad en humanos. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad de machos ni hembras, ver sección 5.3.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta por lo menos transcurridas 24 horas de la anestesia con isoflurano. Los cambios de humor y disminución de la función intelectual pueden persistir hasta 6 días después de la administración de isoflurano. Esto deberá tenerse en cuenta cuando los pacientes reinicien su actividad normal diaria, incluyendo la conducción y el uso de maquinaria pesada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas encontradas durante la administración de isoflurano son, en general, extensiones dosis dependientes de los efectos farmacológicos y fisiológicos e incluyen depresión respiratoria, hipotensión y arritmias. Existen reacciones adversas potencialmente graves que incluyen hipertermia maligna, reacciones anafilácticas y reacciones adversas hepáticas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se ha observado paro cardíaco con los agentes anestésicos generales inhalatorios incluyendo isoflurano.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las frecuencias se han categorizado de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

La tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en la experiencia post comercialización con la administración de isoflurano inhalado para anestesia general. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles, por lo que es "No conocida".

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas más frecuentes

Clasificación órgano / sistema (COS)	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida No conocida	Reacción anafiláctica ¹ Hipersensibilidad ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida No conocida	Hipercalcemia ² Aumento de glucosa en sangre
Trastornos psiquiátricos	No conocida No conocida No conocida	Agitación Delirio Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	No conocida No conocida	Convulsiones Problemas mentales
Trastornos cardíacos	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Arritmia Bradicardia Parada cardíaca Prolongación del intervalo QT Taquicardia Torsade de Pointes
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión ²

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Broncoespasmo Disnea ¹ Sibilancias ¹ Depresión respiratoria ² Laringoespasmo
Trastornos gastrointestinales	No conocida No conocida No conocida	Íleo postoperatorio Vómitos Náuseas
Trastornos hepatobiliares	No conocida No conocida No conocida	Necrosis hepática ² Daño hepatocelular ² Aumento de bilirrubina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida	Cara hinchada ¹ Dermatitis de contacto ¹ Erupción ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida No conocida	Mioglobinuria Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	No conocida No conocida	Aumento de creatinina en sangre Descenso de urea en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida No conocida No conocida	Hipertermia maligna ² Molestias en el pecho ¹ Escalofríos
Exploraciones complementarias	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Aumento de recuento de glóbulos blancos sanguíneos ¹ Aumento de enzimas hepáticas ² Aumento de Fluoruro ¹ Electroencefalograma anormal Descenso de colesterol en sangre Descenso de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la fosfoquinasa en sangre

¹ Ver sección 4.8 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

² Ver sección 4.4.

La eficacia y seguridad de Sedaconda para la sedación en pacientes adultos ventilados mecánicamente utilizando el dispositivo de administración Sedaconda ACD se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, SED001. Se incluyó una cohorte mixta de pacientes quirúrgicos y médicos que requerían ventilación mecánica y sedación. Los pacientes fueron aleatorizados a isoflurano (n=150) o propofol (n=151) como los únicos sedantes durante un máximo de 48±6 horas o hasta extubación. La Tabla 2 muestra la frecuencia de notificación de reacciones adversas en este estudio para pacientes sedados con Sedaconda.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas durante la sedación con Sedaconda (N=150) en el estudio SED001, excluyendo las reacciones reportadas por pacientes individuales.

Clasificación órgano / sistema (COS)	Frecuencia
Trastornos cardíacos	

Taquicardia Taquicardia sinusal	Frecuentes Frecuentes
Trastornos psiquiátricos Delirio Agitación	Frecuentes Frecuentes
Trastornos vasculares Hipotensión	Frecuentes
Exploraciones complementarias Incremento de la creatina fosfoquinasa sérica	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales Náusea Vómitos	Frecuentes Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Delirio post-operatorio	Frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Recuento glóbulos blancos

Se han observado aumentos transitorios del recuento de glóbulos blancos incluso en ausencia de estrés quirúrgico.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad con una frecuencia rara (incluyendo dermatitis de contacto, erupción cutánea (rash), disnea, sibilancias, malestar torácico, hinchazón de la cara o reacción anafiláctica) especialmente asociados a una exposición ocupacional de larga duración a los agentes anestésicos inhalados, incluyendo isoflurano. Estas reacciones han sido confirmadas en pruebas clínicas (por ejemplo test de provocación con metacolina). Sin embargo, la etiología de las reacciones anafilácticas experimentadas durante la exposición al anestésico inhalatorio no está clara debido al efecto de confusión de la exposición a múltiples fármacos de forma concomitante, muchos de los cuales se sabe que causan tales reacciones.

Fluoruro inorgánico en suero

Durante y después de la anestesia con isoflurano se pueden producir niveles ligeramente elevados de fluoruro inorgánico en suero, debido al bajo grado de biodegradación del medicamento. No existen datos que indiquen que estos niveles de fluoruro inorgánico observados en el suero (media de 25 micromoles/l tras 48 horas de sedación con isoflurano en un estudio, en concordancia con otros estudios con exposiciones similares o más largas) causen toxicidad renal.

Poblaciones especiales

Enfermedad neuromuscular:

El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los más vulnerables parecen ser los pacientes con enfermedad neuromuscular latente y manifiesta, particularmente la distrofia muscular de Duchenne (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada:

Se requieren concentraciones menores de isoflurano para mantener la anestesia quirúrgica en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2.).

Población pediátrica

El uso de anestésicos inhalatorios ha sido asociado raramente con incrementos en los niveles de potasio sérico los cuales han producido arritmias cardíacas y muertes en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio, ver sección 4.4.

Para una descripción del estudio pediátrico SED002, consultar sección 5.1. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas de los pacientes pediátricos en el estudio SED002 son similares a las de los adultos (Tabla 2) excepto hipotensión (Muy común, 20%), bradicardia (Común, 3%) y alucinaciones (Común, 3%) que son más similares en pacientes pediátricos. La incidencia de hipotensión podría ser dosis-dependiente, relacionada con la exposición creciente (concentraciones al final de la espiración) de isoflurano. Esta ocurre normalmente al principio y se suelen manejar mediante ajustes en la dosis de isoflurano o con el manejo hemodinámico a través de líquidos o medicamentos vasoactivos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Las concentraciones más altas de isoflurano pueden inducir hipotensión y depresión respiratoria. Se recomienda una estrecha monitorización de la presión arterial y la respiración. En casos de sobredosis grave, retirar el sistema Sedaconda ACD facilita la eliminación más rápida. En casos menos graves, se debe apagar la bomba hasta que la concentración disminuya. Puede que sean necesarias medidas de apoyo para corregir la hipotensión y depresión respiratoria como resultado de niveles demasiado profundos de sedación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso central, anestésicos generales, hidrocarburos halogenados, código ATC: N01AB06.

Mecanismo de acción

Isoflurano tiene propiedades sedantes y anestésicas. Aunque el mecanismo de acción exacto de la acción anestésica no se conoce, se acepta de manera general que los anestésicos volátiles alteran la función neuronal al modular las transmisiones sinápticas excitatorias e inhibitorias. Se cree que la acción anestésica de isoflurano está mediada por múltiples mecanismos, incluyendo efectos agonistas de los canales iónicos con puerta a neurotransmisores, tales como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los receptores de glicina y efectos antagonistas en los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central para producir amnesia y sedación. Los anestésicos volátiles en general tienen lugares de acción en la médula espinal que contribuyen a la relajación e inhibición de las señales nociceptivas aferentes.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes ventilados mecánicamente, isoflurano induce un incremento dosis dependiente en la profundidad de la sedación a concentraciones en espiración de aproximadamente el 0,2% al 1%.

Isoflurano tiene una baja solubilidad (coeficiente sangre/gas igual a 1,4), lo que permite un inicio rápido y predecible de la sedación, así como de su recuperación. La vuelta a la consciencia medida como tiempo de retorno al RASS ≥ 0 (calma y alerta) y recuperación cognitiva, evaluada como la habilidad para seguir órdenes verbales, ocurre típicamente entre 10 y 60 minutos tras la administración de isoflurano.

La presión sanguínea se ve reducida en relación directa al incremento de las concentraciones de isoflurano, principalmente debido a la vasodilatación periférica, ver sección 4.4.

Concentraciones de isoflurano espiradas del 0,6% y superiores inducen broncodilatación mediante la reducción del flujo de aire en el músculo liso en pacientes refractarios a los β -agonistas. Este mecanismo puede involucrar la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas por el endotelio.

Se han observado efectos antiepilépticos a concentraciones espiradas de aproximadamente 0,8-0,9%.

Isoflurano tiene efecto vasodilatador cerebral, ver sección 4.4.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio de eficacia clínica y seguridad en adultos (SED001):

La eficacia y seguridad de Sedaconda para la sedación en pacientes adultos ventilados mecánicamente utilizando el sistema de administración Sedaconda ACD se evaluó en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto, SED001. Se incluyó una mezcla según cohortes de pacientes quirúrgicos y médicos, con una puntuación media simplificada aguda fisiológica II (SAPS II) de 43,1 (17,7) que requerían ventilación mecánica y sedación con un objetivo de RASS de -1 a -4. Los pacientes fueron aleatorizados en el uso de isoflurano (n=150) o propofol (n=151) como únicos sedantes durante hasta 48±6 horas o hasta extubación, lo que ocurriese primero. Se administraron opioides intravenosos en caso necesario de acuerdo a la escala de dolor conductual (BPS). Los pacientes intubados tras 48±6 horas pasaron a atención estándar.

Eficacia de sedación en SED001

Sedaconda demostró no ser inferior a propofol en proporción de tiempo al objetivo a la profundidad de sedación (RASS -1 a -4) (diferencia media de proporciones de isoflurano vs propofol -0,452%, 95% IC -2,996 a 2,093). Los pacientes alcanzaron el objetivo de profundidad de sedación durante el 90% del tiempo para ambos isoflurano y propofol. La puntuación media de RASS para el día 1 y el día 2 de los tratamientos respectivos fue comparable. Para los pacientes tratados con isoflurano, la velocidad media de bombeo (SD) fue 0,4 (0,2) ml/hora por litro ventilado por minuto. Esto representó una concentración media (SD) de isoflurano final en espiración de 0,45 (0,2)%.

Despertar y tiempo de extubación

En SED001, el tiempo medio (IQR) hasta el despertar en el que se alcanza el RASS ≥ 0 (alerta y calma) tras finalizar la sedación a las 48 h fue 20 (10, 30) minutos en el grupo isoflurano y 30 (11, 120) minutos en el grupo propofol.

El tiempo de extubación fue corto para la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo de isoflurano tuvieron un tiempo medio (IQR) hasta la extubación de 30 (10, 136) minutos y los pacientes del grupo de propofol tuvieron un tiempo medio (IQR) hasta la extubación de 40 (18, 125) minutos. En dos horas, alrededor del 75% de todos los pacientes fueron extubados.

Requisitos de opiáceos y puntuaciones BPS en SED001

Más del 98% de los pacientes recibieron analgesia por opiáceos durante el estudio de sedación y la mayoría recibieron sufentanilo. Los requerimientos para los opiáceos fueron significativamente más bajos en el grupo de isoflurano en comparación con el grupo de propofol para el período global de sedación, $p=0,004$. Las puntuaciones medias de BPS se mantuvieron bajas y fueron comparables entre los dos brazos de tratamiento con una mediana de 3,1 en cada grupo.

Estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes pediátricos de 3 a 17 años (SED002):

La eficacia y seguridad de Sedaconda para la sedación de pacientes pediátricos de 3 a 17 años ventilados mecánicamente usando el dispositivo Sedaconda ACD (en pacientes con volumen tidal de 30 a 200 ml y el dispositivo conectado en la salida inspiratoria del respirador) fueron evaluadas en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto con evaluador ciego, denominado SED002. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a Sedaconda (n=61) o midazolam (n=33) para una sedación esperada un mínimo de 12 horas hasta 48 ± 6 . Se permitieron perfusiones continuas de opioides durante el tratamiento que se podían ajustar según fuera clínicamente apropiado. Cada paciente recibió un objetivo de sedación con un nivel de profundidad determinado según la puntuación COMFORT-B de 17 a 22 (sedación “ligera”), 11 a 16 (“moderada”) o 6 a 10 (“profunda”). La evaluación de la profundidad de la sedación fue realizada por un evaluador ciego al tratamiento y al objetivo de profundidad prescrito. En caso de una sedación inadecuada, se permitieron dosis en bolo de rescate de propofol y ketamina.

Eficacia de la sedación en el estudio SED002

La variable principal fue el porcentaje de tiempo en el que la sedación fue adecuadamente mantenida en ausencia de sedación de rescate y dentro del intervalo de COMFORT-B prescrito durante un mínimo de 12 horas (hasta 48 ± 6 horas). En el conjunto de análisis completo (n=92), Sedaconda no fue inferior a midazolam en cuanto a porcentaje de tiempo en el objetivo de la profundidad en la sedación (diferencia media de las proporciones de isoflurano *versus* midazolam 6,6%, 95% CI -9,0 a 22,1). Los pacientes permanecieron dentro del objetivo de la profundidad en la sedación durante una media del 68,9% y 62,4% del tiempo para isoflurano y midazolam, respectivamente.

Para pacientes tratados con isoflurano y Sedaconda ACD en su posición estándar, la mediana (IQR) de la tasa de bombeo fue 0,34 (0,21, 1,41) ml/hora por litro de ventilación por minuto. Para los pacientes tratados con isoflurano y Sedaconda ACD colocado en la salida inspiratoria del respirador, la mediana (IQR) de la velocidad de infusión fue de 1,46 (0,89, 2,0) ml/hora por litro de ventilación por minuto. Estas velocidades de bombeo generaron una concentración media (DE) de isoflurano al final de la espiración de 0,35% ($\pm 0,15$) y 0,49% ($\pm 0,20$) en los pacientes con sedación ligera/moderada y profunda, respectivamente.

Requerimientos de opioides

Los requerimientos de opioides fueron menores en el grupo de isoflurano (p=0.004). La dosis media de opioides convertida a la dosis equivalente de fentanilo fue de 2,1 (IC 95%: 1,3, 2,9) frente a 4,6 (IC 95%: 3,5, 5,6) $\mu\text{g/kg/h}$ en los grupos de isoflurano y midazolam, respectivamente.

Sedación de rescate

La media (DE) de dosis requerida en bolos para la sedación de rescate fue de 1,4 (3,1) frente a 2,1 (3,9) en el grupo de isoflurano y de midazolam, respectivamente.

Desarrollo de tolerancia

Según las dosis requeridas de isoflurano y opioides a lo largo del tiempo, no hubo indicios de desarrollo de tolerancia a corto plazo durante la sedación con isoflurano durante un máximo de 48 horas.

Tiempo hasta la extubación

El tiempo medio (IQR) hasta la extubación tras el final de la sedación del estudio fue significativamente más corto en el grupo de isoflurano que en el de midazolam: 0,75 (0,25, 1,50) frente a 1,09 (0,49, 5,50) horas, respectivamente (p=0,0107).

Agentes simpaticomiméticos e incidencia de arritmia ventricular en los estudios SED001 y SED002:

En el estudio SED001 en pacientes adultos, donde más del 80% de los pacientes de ambos grupos recibieron noradrenalina, ocurrió arritmia ventricular en 1 de los 150 pacientes sedados con isoflurano. En el estudio SED002 en pacientes pediátricos de 3 a 17 años donde el 57% de los pacientes con isoflurano recibieron noradrenalina y el 21% recibieron adrenalina, no hubo ningún caso de arritmia ventricular entre los 61 pacientes sedados con isoflurano. Ver sección 4.5.

Población pediátrica menor de 3 años de edad

No hay datos de eficacia o seguridad pediátrica de estudios controlados en niños menores de 3 años, pero isoflurano se ha utilizado como sedante en niños. La experiencia en varios estudios pequeños ha notificado dosis para la sedación de forma similar a los estudios en adultos, entre 0,3 y 0,9 % concentración espiratoria de isoflurano.

En varios estudios se ha observado disfunción neurológica reversible en niños, principalmente en los más jóvenes, cuando fueron sedados con isoflurano durante >24 horas. La disfunción neurológica generalmente no se observó con sedación de isoflurano durante 12 horas o menos. Los síntomas neurológicos notificados fueron ataxia, agitación, movimientos no intencionados, alucinaciones y confusión que duraron hasta 72 horas.

Ver sección 4.2 para información para el uso pediátrico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Generalmente, la absorción de agentes anestésicos volátiles depende de su solubilidad, del rendimiento cardíaco del paciente y de la presión parcial alveolar venosa. La absorción alveolar es rápida tras la inhalación de isoflurano.

Distribución

Isoflurano es altamente lipófilo y atraviesa rápidamente las membranas biológicas. El coeficiente de sangre/gas es 1,4 y coeficiente de cerebro/sangre 1,6. Después de la rápida absorción alveolar tras inhalación, el isoflurano distribuido por la sangre llega a varios órganos, siendo el cerebro el principal órgano objetivo.

Biotransformación

Isoflurano experimenta una biotransformación mínima en el hombre. Menos del 0,2 % de isoflurano absorbido se recupera como metabolitos urinarios inactivos. El metabolismo está mediado por el CYP2E1 y comienza con la oxidación, lo que conduce al ácido trifluoroacético (TFA) y el difluorometano. El difluorometano se metaboliza aún más al ion flúor. El nivel medio de fluoruro inorgánico en sangre en pacientes a los que se administró isoflurano para sedación de hasta 48 horas es de entre 20 y 25 micromol/l. No se han notificado signos de lesión renal después de la administración de isoflurano.

Eliminación

La eliminación de isoflurano se realiza casi exclusivamente de forma inalterada a través de las vías respiratorias. En promedio, el 95 % de isoflurano se elimina a través de esta ruta.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que la excreción renal de isoflurano es mínima, no se prevén efectos con la exposición a isoflurano en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que el metabolismo de isoflurano es mínimo, no se prevén efectos con la exposición a isoflurano en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios publicados realizados con animales (incluidos primates) con dosis que producen una anestesia de ligera a moderada, demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el periodo de crecimiento cerebral rápido o sinaptogénesis produce una pérdida celular en el cerebro en desarrollo que puede

asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

Los efectos sobre la fertilidad se examinaron en ratas macho y hembra expuestas a concentraciones anestésicas de isoflurano previas al apareamiento. Isoflurano no tuvo efectos en la fertilidad del macho ni de la hembra. Estudios en ratas hembra expuestas a isoflurano antes y durante el embarazo y ratones macho expuestos a isoflurano durante la espermatogénesis y durante el apareamiento no mostraron efectos adversos sobre la reproducción.

En estudios con ratas que fueron expuestas de forma continua a isoflurano durante 48 horas, así como a exposiciones repetidas de 6 horas al día durante 28 días, se observaron cambios histológicos testiculares de diferentes grados, con claros signos de recuperación en las ratas que tuvieron un período de recuperación de 14 días sin exposición a isoflurano tras la exposición inicial. En perros, no se detectaron cambios histológicos testiculares después de 48 horas de exposición continua a isoflurano ni tras exposiciones repetidas durante 4 horas al día durante 28 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno

6.2. Incompatibilidades

Sin incompatibilidades conocidas

6.3. Periodo de validez

5 años.

Después de conectar el adaptador de llenado Sedaconda: 14 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar tipo III, de 100 ml o 250 ml de contenido nominal, con cierre de rosca de color negro y cono de polietileno.

Tamaños de envase:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El adaptador de llenado Sedaconda

Retire la tapa del frasco Sedaconda y conecte el adaptador de llenado Sedaconda como se muestra en las instrucciones de configuración, que se entregan junto con el adaptador de llenado. Una vez conectado al

frasco, el adaptador de llenado y la tapa protectora de polvo que lo acompañan reemplazan la tapa. Coloque la tapa protectora de polvo del adaptador en el adaptador entre usos.

Expulsión de gas y ambiente de trabajo

Se deben tomar precauciones para evitar derrames y contaminación de la habitación durante el tratamiento con Sedaconda. Dichas precauciones incluyen una ventilación general adecuada en la sala de cuidados intensivos, el uso de un sistema de expulsión de gas bien diseñado, prácticas de trabajo para minimizar las fugas y derrames mientras Sedaconda está en uso y el mantenimiento rutinario del equipo para minimizar las fugas. Se ha demostrado que estas precauciones son eficaces para mantener la exposición ocupacional a un nivel bajo.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.