Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sedaconda 100% V/V para inhalata, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Izofluran 100% V/V

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para inhalata, tekućina.

Bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sedaconda je indicirana za sedaciju u mehanički ventiliranih odraslih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Sedaconda smije primjenjivati samo medicinsko osoblje upoznato sa zbrinjavanjem mehanički ventiliranih bolesnika, isparivačem Sedaconda ACD (*engl. Anaestetic Conserving Device*, ACD) i farmakodinamikom izoflurana.

Izofluran smiju primjenjivati samo osobe osposobljene u radu s hlapljivim anesteticima, u odgovarajuće opremljenom okruženju (vidjeti dio 6.6.).

Sedaconda se smije primjenjivati isključivo inhalacijom pomoću isparivača Sedaconda ACD, budući da su djelotvornost i sigurnost sedacije inhalacijom izoflurana ustanovljene samo uz primjenu Sedaconda ACD. Sedaconda se smije koristiti isključivo u intubiranih ili traheotomiranih bolesnika s očuvanim dišnim putovima.

Za kliničku procjenu dubine sedacije tijekom sedacije kao vodič za doziranje treba koristiti validiranu ljestvicu za kliničku sedaciju, poput Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Na raspolaganju treba biti oprema za mjerenje isporučene (engl. *delivered*) koncentracije izoflurana i koncentracije izoflorana na kraju ekspirija (engl. *end-tidal*).

Početna i bolus doze nikad se ne smiju primjenjivati ručno – vidjeti upute za primjenu priložene uz Sedaconda ACD.

<u>Doziranje</u>

Probna doza
Kod započinjanja liječenja, 1,2 ml anestetika mora se dati pomoću Sedaconda ACD.

Početna doza i titracija doze

H A L M E D
23 - 09 - 2024
O D O B R E N O

Preporučena početna brzina primjenom pumpe na štrcaljku je 3 ml/sat. Brzinu infundiranja treba prilagođavati u koracima od 0,5 do 1,0 ml/sat. Za brzo povećanje sedacije pumpom se daje programirani bolus od 0,3 do 0,5 ml. Kad liječenje lijekom Sedaconda započne, obično se prekida s primjenom drugih sedativa.

Doza održavanja
Brzina primjene pumpe na štrcaljku za postizanje željenog sedacijskog učinka mora biti prilagođena minutnoj ventilaciji bolesnika. Povećanje minutne ventilacije zahtijeva povećanje brzine primjene pumpe na štrcaljku potrebne za održavanje krajnje koncentracije izoflurana na kraju ekspirija i nivoa sedacije.

U odsutnosti drugih sedativa, ali paralelno s intravenskom primjenom opioida, tipične brzine primjene pumpe na štrcaljku za postizanje RASS -1 do -4 su otprilike 0,4 ml/sat po litri minutne ventilacije, što odgovara brzini primjene pumpe na štrcaljku od približno 3 ml/sat u bolesnika s minutnom ventilacijom od 7 litara. Brzinu primjene treba prilagoditi specifičnom cilju sedacije, uzevši u obzir dob bolesnika i medicinsko stanje, kao i istodobno uzimane centralno djelujuće sedative. Mogu biti potrebne brzine primjene do 14 ml/sat. Potrebne doze obično se ne povećavaju kroz vrijeme, osim ako se tijekom liječenja ne obustave istodobno korišteni centralno djelujući sedativi.

Maksimalna preporučena dugotrajna koncentracija izoflurana na kraju ekspirija tijekom sedacije je 1,0%, premda se kratko smije koristiti i do 1,5%, npr. tijekom kratkotrajnih postupaka (npr. promjena položaja bolesnika) koji zahtijevaju nešto dublju sedaciju. Za kratkotrajne postupke ili za brzo povećanje sedacije, pumpom se daje programirani bolus od 0,3 do 0,5 ml.

Tijekom postupaka koji uključuju instrumentaciju dišnog puta, poput bronhoskopije, za održavanje odgovarajuće sedacije mogu se dati drugi kratkodjelujući sedativi.

Klinička procjena nivoa sedacije
U prva dva sata ili dok se ne postigne ciljna dubina sedacije koja je stabilna, za vođeno titriranje doze preporučuje se češće procjenjivati nivo sedacije pomoću validiranih sedacijskih ljestvica. Nakon toga se dubina sedacije treba procjenjivati najmanje svakih 4 sata.

Tijekom kontinuirane neuromuskularne blokade nije moguće odmah napraviti kliničku procjenu dubine sedacije. U tih bolesnika je krajnja koncentracija izoflurana na kraju ekspirija samo za informaciju.

Posebne populacije

Starije osobe
U odraslih osoba osjetljivost na izofluran raste s dobi i stoga u starijih osoba mogu biti potrebne niže doze.

Oštećenje bubrega
U bolesnika s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze, vidjeti dio 5.2.

Oštećenje jetre
U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze, vidjeti dio 5.2. Izofluran treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s cirozom, virusnim hepatitisom ili drugim podležećim bolestima jetre (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Sedaconda u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

<u>Način primjene</u>
Sedaconda je za inhaliranje.

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Sedaconda se primjenjuje isključivo pomoću Sedaconda ACD i pomoću pumpe na štrcaljku Sedaconda, koja se puni preko adaptera za punjenje lijeka Sedaconda.
Sedaconda ACD je modificirani pasivni izmjenjivač topline i vlage i kao takav dodaje mrtvi prostor respiracijskom krugu. Kod odabira veličine Sedaconda ACD treba uzeti u obzir ventilacijski status bolesnika, a za detalje vidjeti upute za primjenu priložene za Sedaconda ACD.

Kod primjene, Sedaconda treba biti na sobnoj temperaturi. Za upute o primjeni Sedaconda adaptera za punjenje vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Sedaconda je kontraindicirana u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na izofluran ili druge halogenirane hlapljive anestetike.

Također je kontraindiciran u bolesnika s poznatom genetskom sklonošću prema malignoj hipertermiji, odnosno u onih u kojih se sumnja na takvu sklonost.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uz povećanje doze izoflurana i dubine sedacije mogu se javiti hipotenzija i respiratorna depresija.

Primjena izoflurana u hipovolemičnih, hipotenzivnih ili iscrpljenih bolesnika nije detaljno istražena te je stoga potreban oprez kod primjene izoflurana u takvih bolesnika. U tih bolesnika treba razmotriti primjenu nižih doza. Osobit oprez je potreban u bolesnika u stanju teškog šoka, koji ne reagiraju na vazopresore.

Iskustvo s kontinuiranom primjenom izoflurana u trajanju duljem od 48 sati je ograničeno. Izofluran se smije primjenjivati u trajanju duljem od 48 sati samo ako koristi nadilaze moguće rizike.

Tijekom sedacije izofluranom može doći do malog porasta intrakranijalnog tlaka, vidjeti dio 5.1. Kod primjene izoflurana u bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom potreban je oprez i nadzor intrakranijalnog tlaka.

Maligna hipertermija

U osjetljivih osoba sedacija izofluranom može prouzrokovati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebe za kisikom i izaziva pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija. Sindrom uključuje nespecifične znakove kao što su mišićna ukočenost, tahikardija, tahipneja, cijanoza, aritmija i nestabilan krvni tlak. (Također treba napomenuti da se neki od ovih nespecifičnih znakova mogu javiti i pri laganoj anesteziji, akutnoj hipoksiji, sepsi itd.). Porast ukupnog metabolizma može se odraziti na povišenoj tjelesnoj temperaturi (koja može porasti odmah na početku ili kasnije, ali obično nije jedan od prvih znakova povećanog metabolizma). PCO_2 može rasti, a PaO_2 i pH mogu padati, a mogu se javiti i hiperkalemija i bazni deficit. Liječenje obuhvaća obustavljanje primjene uzročnih tvari (npr. izoflurana), intravensku primjenu natrijevog dantrolena i provođenje drugih suportivnih mjera. Te mjere obuhvaćaju snažne napore da se tjelesna temperatura vrati na normalnu vrijednost, po potrebi potporu disanja i cirkulacije te normaliziranje poremećaja elektrolita, tekućine i acidobazne ravnoteže. (Za dodatne informacije vidjeti informacije o lijeku za intravenski dantrolen). Zatajanje bubrega može se pojaviti kao kasna komplikacija.

Hiperkalemija

Primjena inhalacijskih anestetika povezana je u rijetkim slučajevima s porastom razine kalija u serumu, što je dovelo do srčanih aritmija i smrti u pedijatrijskih bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja. Vjerojatno su najpodložniji bolesnici s latentnom, kao i manifestnom neuromuskularnom bolešću, osobito bolesnici s Duchenneovom mišićnom distrofijom. Istodobna primjena sukcinilkolina

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

bila je povezana s većinom ovih slučajeva, ali ne sa svima. U ovih bolesnika dokazan je značajan porast koncentracija kreatin kinaze u serumu i, u nekim slučajevima, promjene u urinu u skladu s mioglobinurijom. Unatoč sličnosti kliničke slike s malignom hipertermijom, niti jedan od ovih bolesnika nije pokazivao znakove ili simptome ukočenosti mišića ili hipermetaboličkog stanja. Preporučuje se brzo i intenzivno liječenje hiperkalemije i rezistentnih aritmija, kao i naknadna procjena latentne neuromuskularne bolesti.

Općenito

Izofluran može uzrokovati respiratornu depresiju koja može biti pojačana premedikacijom narkoticima ili drugim lijekovima koji uzrokuju respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.8.).

Učinak svih uobičajeno korištenih mišićnih relaksanasa značajno pojačava djelovanje izoflurana, pri čemu je učinak najizraženiji uz nedepolarizirajuće mišićne relaksanse.

Potenciranje zamora neuromuskularnog prijenosa zabilježeno je u bolesnika s neuromuskularnim bolestima, kao što je mijastenija gravis. Izofluran treba primjenjivati uz oprez u takvih bolesnika.

Oprez je potreban kad se primjenjuju opći anestetici, uključujući izofluran, u bolesnika s poremećajem mitohondrija.

Održavanje hemodinamičke stabilnosti je važno kako bi se izbjegla ishemija miokarda u bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti.

Prijavljeni su izolirani slučajevi produljenja QT-intervala, vrlo rijetko povezani s *Torsade de pointes* (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom). Potreban je oprez kod primjene izoflurana u bolesnika u riziku od produljenja QT vala.

Izvješća pokazuju da izofluran može uzrokovati oštećenje jetre u rasponu od blagog prolaznog porasta jetrenih enzima do nekroze jetre, sa smrtnim ishodom u vrlo rijetkim slučajevima. Prijavljeno je da prethodna izloženost halogeniranim karboksiliranim anesteticima, osobito ako je zabilježena unutar 3 mjeseca i kraće, može povećati vjerojatnost za ozljedu jetre. Ciroza, virusni hepatitis ili druga podležeća bolest jetre mogu biti razlogom za odabir neke druge metode sedacije u kojoj se ne koristi izofluran.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje je potrebno izbjegavati

Neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori):
Rizik od krize tijekom sedacije. Primjenu izoflurana treba izbjegavati kroz 15 dana od zadnje primjene MAO inhibitora.

Kombinacije kod kojih je potreban oprez pri primjeni

Beta-simpatomimetici poput izoprenalina te alfa- i beta-simpatomimetici poput adrenalina i noradrenalina:
Treba ih primjenjivati uz oprez tijekom sedacije izofluranom, zbog mogućeg rizika od ventrikularnih aritmija. U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima izoflurana naspram propofola za sedaciju u mehanički ventiliranih bolesnika u kojima je više od 80% bolesnika u obje skupine primalo noradrenalin, ventrikularna aritmija se javila u 1 od 150 bolesnika sediranih izofluranom.

Indirektni simpatomimetici (amfetamini i njihovi derivati, psihostimulansi, lijekovi za smanjenje apetita, efedrin i njegovi derivati):
Rizik od hipertenzije. Primjenu izoflurana bilo bi idealno izbjegavati kroz nekoliko dana od zadnjeg uzimanja indirektnih simpatomimetika.

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Adrenalin, primijenjen supkutanom injekcijom ili injekcijom u desni:
Rizik od ozbiljnih ventrikularnih aritmija kao posljedica povećane srčane frekvencije. Ograničeni podaci upućuju da supkutana infiltracija do 0,25 mg (50 ml otopine razrijeđene u omjeru 1:200 000) adrenalina u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg neće potaknuti ventrikularne aritmije kad hipoksija miokarda nije istodobno prisutna.

Beta blokatori:
Kardiovaskularni mehanizmi kompenzacije mogu biti oslabljeni uz beta blokatore.

Antagonisti kalcija, osobito derivati dihidropiridina:
Izofluran može dovesti do značajne hipotenzije u bolesnika liječenih antagonistima kalcija. Potreban je oprez kad se antagonisti kalcija primjenjuju istodobno s inhalacijskim anesteticima, uključujući izofluran, zbog rizika od aditivnog negativnog inotropnog učinka.

Opioidi, benzodiazepini i ostali sedativi:
Opioidi, benzodiazepini i drugi sedativi se povezuju s respiratornom depresijom te je potreban oprez kad se primjenjuju istodobno s izofluranom.

Mišićni relaksansi:
Učinak svih uobičajeno korištenih mišićnih relaksanasa značajno pojačava djelovanje izoflurana, pri čemu je učinak najizraženiji uz nedepolarizirajuće lijekove. Neostigmin će antagonizirati učinke nedepolarizirajućih relaksanasa, ali nema učinak na relaksaciju mišića postignutu samim izofluranom.

Izonijazid:
Primjena izoflurana i izonijazida može dovesti do potenciranja hepatotoksičnih učinaka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni izoflurana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Izofluran ima relaksirajući učinak na uterus, što može dovesti do pojačanog krvarenja iz uterusa. Sedaconda se ne smije primjenjivati u trudnica, izuzev kad je primjena prijeko potrebna.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se izofluran ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Obzirom da se mnoge djelatne tvari izlučuju u majčino mlijeko, potreban je oprez kad se izofluran primjenjuje u dojilja.

Plodnost

Nema raspoložih ispitivanja plodnosti u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na učinke na plodnost, ni u mužjaka, niti u ženki (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnik ne smije upravljati vozilom ili raditi sa strojevima najmanje 24 sata nakon sedacije izofluranom. Promjene ponašanja i intelektualnih funkcija mogu biti prisutne do 6 sati nakon primjene izoflurana kao anestetika. To treba uzeti u obzir kada bolesnici trebaju nastaviti s uobičajenim dnevnim aktivnostima, uključujući upravljanje vozilima ili rad s opasnim strojevima.

4.8. Nuspojave

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene tijekom primjene izoflurana su općenito o dozi ovisni farmakofiziološki učinci i uključuju respiratornu depresiju, hipotenziju i aritmije. Potencijalno ozbiljne nuspojave uključuju malignu hipertermiju, anafilaktičke reakcije i nuspojave jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Arest srca je zabilježen uz primjenu općih anestetika, uključujući izofluran.

Tablični popis nuspojava

Učestalost je razvrstana prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U tablici 1 navedene su nuspojave prijavljene iz postmarketinškog iskustva primjene inhalacijskog izoflurana u općoj anesteziji. Učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka, stoga je ona „nepoznata“.

Tablica 1. Sažetak najčešćih nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato Nepoznato	Anafilaktička reakcija[1] Preosjetljivost[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato Nepoznato	Hiperkalemija[2] Porast razine šećera u krvi
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Agitacija Delirij Promjena raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	Nepoznato Nepoznato	Konvulzije Oštećenje pamćenja
Srčani poremećaji	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Aritmija Bradikardija Arest srca Produljenje QT intervala na EKG-u Tahikardija *Torsade de pointes*
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Bronhospazam Dispneja[1] Piskanje[1] Respiratorna depresija[2] Laringospazam
Poremećaji probavnog sustava	Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Ileus Povraćanje Mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Nekroza jetre[2] Hepatocelularna ozljeda[2] Porast razine bilirubina u krvi
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Oticanje lica[1] Kontaktni dermatitis[1] Osip[1]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato Nepoznato	Mioglobinurija Rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato Nepoznato	Porast razine kreatinina u krvi Pad razine ureje u krvi

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Maligna hipertermija[2] Nelagoda u prsištu[1] Zimica
Pretrage	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Porast broja leukocita[1] Porast razine jetrenih enzima[2] Porast razine fluorida[1] Abnormalan EEG nalaz Pad kolesterola u krvi Pad razine alkalne fosfataze u krvi Porast razine kreatin fosfokinaze u krvi

[1]vidjeti dio 4.8. Opis odabranih nuspojava
[2] vidjeti dio 4.4.

Učinkovitost i sigurnost lijeka Sedaconda u sedaciji mehanički ventiliranih bolesnika primjenom isparivača Sedaconda ACD procijenjena je u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju otvorenog tipa, SED001. Miješana kohorta kirurških i nekirurških bolesnika kojima je bila potrebna mehanička ventilacija i sedacija je uključena. Bolesnici su randomizirani ili samo na izofluran (n=150) ili samo na propofol (n=151) kroz 48±6 sati ili do ekstubacije. U tablici 2 je prikazana prijavljena učestalost nuspojava iz ovog ispitivanja za bolesnike sedirane lijekom Sedaconda.

Tablica 2. Učestalost nuspojava tijekom sedacije lijekom Sedaconda (n=150) u ispitivanju SED001 izuzev događaja prijavljenih samo kod jednog bolesnika

Organski sustav Preferirani pojam	**Učestalost**
Srčani poremećaji	
Tahikardija	Često
Sinusna tahikardija	Često
Psihijatrijski poremećaji	
Delirij	Često
Agitacija	Često
Krvožilni poremećaji	
Hipotenzija	Često
Pretrage	
Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi	Često
Poremećaji probavnog sustava	
Mučnina	Često
Povraćanje	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Postoperativni delirij	Često

<u>Opis odabranih nuspojava</u>

Broj leukocita
Zabilježen je prolazan porast broja leukocita, čak i u odsutnosti stresa uzrokovanog kirurškim zahvatom.

Preosjetljivost
Zabilježene su rijetke prijave preosjetljivosti (uključujući kontaktni dermatitis, osip, dispneju, piskanje, nelagodu u prsištu, oticanje lica ili anafilaktičku reakciju), posebno u vezi s dugotrajnom

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

profesionalnom izloženošću inhalacijskim anesteticima, uključujući izofluran. Te reakcije potvrđene su kliničkim testovima (npr. provokacijski test metakolinom). Etiologija anafilaktičkih reakcija doživljenih tijekom izloženosti inhalacijskim anesteticima ostaje međutim nerazjašnjena, zbog zbunjujućih učinaka izloženosti mnogim konkomitantnim lijekovima za većinu kojih je poznato da izazivaju takve reakcije.

Anorganski fluoridi u serumu
Blagi porast razina anorganskog fluorida u serumu može se dogoditi tijekom i nakon anestezije izofluranom, zbog niskog stupnja biorazgradnje lijeka. Nema podataka koji bi upućivali da zabilježene razine anorganskog fluorida u krvi uzrokuju toksičnost bubrega (u jednom ispitivanju, 48 sati od sedacije izofluranom 25 mikromola/l u prosjeku, u skladu s drugim ispitivanjima uz slične ili produljene izloženosti).

Posebne populacije

Neuromuskularna bolest
Primjena inhalacijskih anestetika povezana je s rijetkim porastom razine kalija u serumu, koja rezultira srčanim aritmijama i smrću u pedijatrijskih bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja. Bolesnici s latentnom kao i poznatom neuromuskularnom bolešću, osobito Duchenneovom mišićnom distrofijom, čine se najosjetljivijima (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe
Obično su za održanje sedacije u starijih osoba potrebne niže koncentracije izoflurana (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Primjena inhalacijskih anestetika povezana je s rijetkim porastom razine kalija u serumu, koja rezultira srčanim aritmijama i smrću u pedijatrijskih bolesnika tijekom postoperativnog razdoblja (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Više koncentracije izoflurana mogu potaknuti hipotenziju i respiratornu depresiju. Preporučuje se stalni nadzor krvnog tlaka i disanja. U slučaju teškog predoziranja najbrži način eliminacije je uklanjanjem isparivača Sedaconda ACD. U manje teškim slučajevima, pumpa na štrcaljki se zaustavlja dok koncentracija izoflurana ne padne. Za ispravljanje hipotenzije i respiratorne depresije, kao posljedice prekomjerno dubokih razina sedacije, mogu biti potrebne suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opći anestetici, halogenirani ugljikovodici, ATK oznaka: N01AB06

Mehanizam djelovanja

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Izofluran ima sedativna i anestetska svojstva. Premda točan mehanizam anestetskog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, općenito je prihvaćeno da hlapljivi anestetici mijenjaju funkciju neurona, promjenama prijenosa ekscitacijskih i inhibicijskih podražaja u sinapsi. Anestetsko djelovanje izoflurana smatra se da je posredovano putem više mehanizama, uključujući agonističke učinke neurotransmiterom upravljanim ionskim kanalima kao što su gamaaminobutirični (GABA) i glicinski receptori te antagonističkim učincima N-metil-D-aspartatnih (NDMA) receptora u središnjem živčanom sustavu, kako bi izazvali amneziju i sedaciju. Općenito, hlapljivi anestetici također djeluju i na leđnu moždinu, doprinoseći relaksaciji skeletnih mišića i inhibiciji aferentne nociceptivne signalizacije.

Farmakodinamički učinci

U mehanički ventiliranih bolesnika, na način ovisan o dozi, izofluran potiče povećanje dubine sedacije na krajnje koncentracije na kraju ekspirija za približno 0,2% do 1,0%.

Izofluran ima nisku topljivost (koeficijent raspodjele krv/plin jednak je 1,4), zbog čega je njegovo djelovanje brzo, a nastup i oporavak od sedacije predvidljiv. Povratak pune svijesti kao vrijeme povrata na RASS ≥0 (miran i budan) i oporavak kognicije, procijenjeno kao sposobnost praćenja usmenih zapovjedi, obično se javlja od 10 do 60 minuta nakon prekida primjene izoflurana.

Pad krvnog tlaka je direktno povezan s porastom koncentracija izoflurana, prvenstveno zbog periferne vazodilatacije (vidjeti dio 4.4.).

Koncentracije izoflurana na kraju ekspirija od 0,6% i više potiču bronhodilataciju, snižavanjem tonusa glatke muskulature dišnih putova u osoba koje ne odgovaraju na liječenje β-agonistima. Mehanizam može uključivati dušikov (II) oksid i prostaglandine koje otpušta endotel.

Antiepileptički učinci zabilježeni su pri koncentracijama na kraju ekspirija od približno 0,8 do 0,9%.

Izofluran djeluje kao vazodilatator na krvne žile u mozgu (vidjeti dio 4.4.).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Sedaconda za sedaciju u mehanički ventiliranih bolesnika primjenom isparivača Sedaconda ACD procijenjen je u randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju otvorenog tipa, SED001. U miješanu kohortu kirurških i ne-kirurških bolesnika uključeni su oni s prosječnim (SD) pojednostavljenim akutnim fiziološkim izračunom (*engl. Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II)) od 43,1 (17,7), koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju i sedaciju s ciljnim RASS od -1 do -4. Bolesnici su randomizirani da primaju samo izofluran (n=150) ili samo propofol (n=151) kao sedative, kroz do 48±6 sati ili do ekstubacije, štogod se prvo dogodi. Intravenski opioidi su davani prema potrebi, prema ocjenskoj ljestvici za bihevioralnu skalu boli (*engl. Behavioural Pain Scale* (BPS)). Bolesnici koji su bili intubirani nakon 48±6 sati su prebačeni na standardnu njegu.

Krajnji ciljevi djelotvornosti

Učinak sedacije u SED001
Sedaconda se pokazala neinferiornom u odnosu na propofol u udjelu vremena potrebnog za ciljnu dubinu sedacije (RASS –1 do –4) (razlike u omjerima izoflurana i propofola, prosjek -0,452%, 95% CI -2,996 do 2,093). Bolesnici su bili u ciljnoj dubini sedacije dulje od 90% vremena, i oni na izofluranu i oni na propofolu. 1. dana i 2. dana liječenja prosječne vrijednosti RASS su bile usporedive. Prosječna (SD) brzina primjenom pumpe na štrcaljku bila je 0,4 (0,2) ml/sat po litri minutne ventilacije u skupini bolesnika liječenih izofluranom. To odgovara prosjeku (SD) koncentracije izoflurana na kraju ekspirija od 0,45 (0,2)%.
Budnost i vrijeme do esktubacije

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

U SED001, medijan (IQR) vremena do budnosti u kojem je postignut RASS ≥0 (budan i miran) po završetku sedacije nakon 48 sati bio je 20 (10, 30) minuta u skupini s izofluranom i 30 (11, 120) minuta u skupini s propofolom.

Vrijeme do ekstubacije je bilo kratko u većine bolesnika u obje ispitivane skupine. Bolesnici u skupini s izofluranom imali su medijan (IQR) vremena do ekstubacije od 30 (10, 136) minuta, a oni u skupini s propofolom medijan (IQR) vremena do ekstubacije od 40 (18, 125) minuta. Unutar dva sata oko 75% svih bolesnika je bilo ekstubirano.

Potreba za opioidima i BPS izračun u SED001
Više od 98% bolesnika primalo je opioidnu analgeziju tijekom ispitivanja sedacije, pri čemu je većina primala sufentanil. Kroz ukupan period sedacije, potreba za opijatima je bila značajno niža u skupini s izofluranom u usporedbi sa skupinom sa propofolom, p=0.004. Prosjek BPS izračuna je ostao nizak i usporediv između dvije terapijske skupine, s medijanom 3,1 u svakoj od skupina.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o djelotvornosti iz kontroliranih pedijatrijskih ispitivanja, ali se izofluran koristio kao sedativ kod djece. Iskustva iz malog broja ispitivanja potvrđuju da su doze za sedaciju slične onima u ispitivanjima kod odraslih, između 0,3 i 0,9% koncentracije izoflurana na kraju ekspirija.

U nekoliko ispitivanja je kod djece zabilježen reverzibilni poremećaj neurološke funkcije, prvenstveno nakon sedacije izofluranom u trajanju >24 sata. Poremećaj neurološke funkcije općenito nije zabilježen uz sedaciju izofluranom u trajanju od 12 sati ili kraće. Prijavljeni neurološki simptomi bili su ataksija, agitacija, nesvrsishodni pokreti, halucinacije i zbunjenost u trajanju do 72 sata. U jednom ispitivanju svi bolesnici kod kojih je zabilježen poremećaj neurološke funkcije su primili najmanje 70 MAC-sati izoflurana. Simptomi su se povukli unutar 2 sata od prestanka primjene izoflurana, a bolesnici su odgovarali na farmakološko liječenje simptoma ustezanja opioida.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sedaconda u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u sedaciji mehanički ventiliranih bolesnika (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Općenito, unos hlapljivih anestetika ovisi o njihovoj topljivosti, srčanoj frekvenciji bolesnika i parcijalnim tlakovima od alveola do vena. Unos kroz alveole je brz nakon inhalacije izoflurana.

Distribucija
Izofluran je visoko lipofilan i brzo prolazi kroz biološke membrane. Koeficijent raspodjele krv/plin je 1,4, a mozak/krv je 1,6. Nakon brzog alveolarnog unosa po inhalaciji, izofluran putem krvi dospijeva do različitih organa, pri čemu je mozak glavni ciljni organ.

Biotransformacija
Izofluran se minimalno biotransformira u ljudskom organizmu. Manje od 0,2% apsorbiranog izoflurana se izlučuje u obliku inaktivnih metabolita u urinu. Metaboliziranje posredstvom citokrom P450 izoenzima 2E1 započinje oksidacijom, pri čemu nastaju trifluorooctena kiselina i difluorometanol. Difluorometanol se dalje metabolizira do fluoridnih iona. Prosječne razine anorganskog fluorida u serumu bolesnika kojima je primijenjen izofluran za sedaciju do 48 sati su bile između 20 i 25 mikromola/l. Nakon primjene izoflurana nisu zabilježeni znakovi ozljede bubrežne funkcije.

Eliminacija
Izofluran je gotovo u potpunosti izlučuje nepromijenjen kroz dišne putove. U prosjeku se 95% izoflurana eliminira ovim putem.

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Oštećenje bubrega
Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u bolesnika s oštećenjem bubrega. Pa ipak, budući da je izlučivanje izoflurana putem bubrega minimalno, ne očekuju se učinci kod izloženosti izofluranu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje jetre
Farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u bolesnika s oštećenjem jetre. Pa ipak, budući da je izlučivanje izoflurana putem jetre minimalno, ne očekuju se učinci kod izloženosti izofluranu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primate) u dozama koje rezultiraju blagom do umjerenom anestezijom pokazuju da primjena anestetika tijekom razdoblja brzog rasta mozga ili sinaptogeneze dovodi do gubitka stanica u mozgu u razvoju, što može biti povezano s produljenim kognitivnim nedostatkom. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

Učinci na plodnost ispitivani su u mužjaka i ženki štakora izloženih koncentracijama anestetika izoflurana prije parenja. Izofluran nije imao učinaka ni na plodnost mužjaka, niti ženki. Ispitivanja na ženkama miša izloženima izofluranu prije i tijekom graviditeta te mužjacima miševa izloženih izofluranu tijekom spermatogeneze i tijekom parenja nisu pokazala štetne učinke na reprodukciju.

U ispitivanjima na štakorima s 48-satnom kontinuiranom izloženošću izofluranu, kao i ponovljenom izloženošću tijekom 6 sati/dan u trajanju od 28 dana, primijećeni su različiti stupnjevi histoloških promjena testisa, s jasnim znakovima oporavka u štakora kojima je nakon izlaganja izofluranu bilo dopušteno 14-dnevno razdoblje oporavka bez izlaganja. U pasa nisu primijećene histološke promjene testisa niti nakon 48 sati kontinuirane izloženosti izofluranu niti tijekom ponovljene izloženosti izofluranu tijekom 4 sata/dan u trajanju od 28 dana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

Nakon priključenja Sedaconda adaptera za punjenje: 14 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca tipa III, volumena 100 ml ili 250 ml, s crnim čepom na navoj i polietilenskim prstenom.

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO

Veličine pakiranja:
6 x 100 ml
6 x 250 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sedaconda adapter za punjenje

Uklonite poklopac s boce lijeka Sedaconda i pričvrstite Sedaconda adapter za punjenje kako je prikazano na uputama za postavljanje dostavljenima zajedno s adapterom za punjenje. Kad je prikopčan na bocu, adapter za punjenje i pripadajući brtveni čep zamjenjuju poklopac. Postavite brtveni čep na adapter između primjena.

Čišćenje i radno okruženje

Tijekom liječenja lijekom Sedaconda treba poduzeti mjere predostrožnosti kako bi se izbjeglo izlijevanje i zagađenje prostorije. Takve mjere predostrožnosti uključuju odgovarajuću opću ventilaciju u jedinici intenzivnog liječenja, uporabu dobro dizajniranog sustava za čišćenje, radne prakse kako bi se smanjilo curenje i izlijevanje dok je Sedaconda u upotrebi te rutinsko održavanje opreme kako bi se curenja smanjila na minimum. Pokazalo se da su takve mjere predostrožnosti učinkovite u održavanju izloženosti na radnom mjestu na niskoj razini.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-158777203

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.10.2021.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.05.2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (http://www.halmed.hr).

HALMED
23 - 09 - 2024
ODOBRENO