

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sedaconda 100 % V/V inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isofluraani 100 % V/V

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste

Kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sedaconda on tarkoitettu tehohoidon aikana hengityskonehoitoa saavien aikuispotilaiden sedaatioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Sedaconda-valmistetta saa antaa vain hoitohenkilöstö, joka on perehtynyt hengityskonehoitoa saavien potilaiden hoitoon, Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device) -antolaitteeseen ja isofluraanin farmakodynamiikkaan.

Isofluraania saa antaa vain riittävästi varustellussa paikassa henkilökunta, joka on saanut koulutuksen höyrystyvien anestesia-aineiden käsittelyyn (ks. kohta 6.6).

Sedaconda-valmistetta saa antaa vain Sedaconda ACD -antolaitteella, sillä inhaloitavalla isofluraanilla aikaan saadun sedaation teho ja turvallisuus on varmistettu vain Sedaconda ACD -antolaitetta käytettäessä. Sedaconda-valmistetta tulee käyttää vain intuboiduille potilaille tai potilaille, joilla on henkitorviavanne, hengitysteiden ollessa suojattuna.

Sedaation aikana pitää ohjata annosta validoidulla kliinisellä sedaatioasteikolla, kuten RASS-asteikolla (Richmond Agitation-Sedation Scale), ja sedaatiosyvyyden kliinisellä arviolla. Välineet annetun ja uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuuden mittaamiseen pitää olla saatavilla.

Esitäyttöä ei pidä koskaan tehdä manuaalisesti, eikä bolusannoksia saa antaa manuaalisesti, ks. Sedaconda ACD -antojärjestelmän mukana toimitettava käyttöohje.

Annostus

Esitäyttö

Hoitoa aloitettaessa Sedaconda ACD -antojärjestelmän anestesia-aineletku on esitäytettävä 1,2 ml:n tilavuudella.

Aloitusannos ja annoksen titraaminen

Ruiskupumpun alkuvaiheessa suositeltu nopeus on 3 ml/tunti. Pumpun nopeutta pitää säätää asteittain 0,5–1,0 ml/tunti. Sedaation lisäämiseksi nopeasti pumpun avulla voidaan antaa ohjelmoitu 0,3–0,5 ml:n bolus. Kun Sedaconda-hoito on aloitettu, muiden sedatiivien anto voidaan tavallisesti lopettaa.

Ylläpitoannos

Ruiskupumpun nopeus tiettyä sedaatiotavoitetta varten on säädettävä potilaan hengityksen minuuttitilavuuden mukaan. Suureneva minuuttitilavuus edellyttää tyypillisesti pumpun nopeuden lisäämistä, jotta tarvittava uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuus ja sedaation syvyys säilyvät muuttumattomana.

Jos muita sedatiiveja ei käytetä, mutta samaan aikaan annetaan opioideja laskimoon, RASS-tason -1 – -4 saavuttamiseksi ylläpitovaiheessa, tarvittava tyypillinen pumpun nopeus on noin 0,4 ml/tunti per minuuttitilavuuslitra. Tämä tarkoittaa, että jos potilaan minuuttitilavuus on 7 l, pumpun nopeus on noin 3 ml/tunti. Pumpun nopeus pitää sovittaa spesifiseen tavoitesedaatioon, missä huomioidaan potilaan ikä ja terveydentila sekä samanaikaiset keskushermostoon vaikuttavat sedatiivit. Pumpun nopeudeksi voidaan tarvita enimmillään 14 ml/tunti. Annostarve ei tavallisesti suurene ajan mittaan, ellei samanaikaisesti käytettävien keskushermostoon vaikuttavien sedatiivien antoa lopeteta hoidon aikana.

Suurin suositeltu pitkäkestoinen uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuus sedaation aikana on 1,0 %, mutta se voi olla lyhyitä jaksoja enimmillään 1,5 %, esim. hieman syvempää sedaatiota vaativien lyhytkestoisten toimenpiteiden (esim. potilaan kääntäminen) aikana. Pumpulla voidaan antaa lyhytkestoiseen toimenpiteeseen tai sedaation nopeaan lisäämiseen ohjelmoitu 0,3–0,5 ml:n bolus.

Toimenpiteissä, joissa hengitysteihin viedään instrumentteja, kuten keuhkoputkien täyhystyksessä, voidaan tarvita riittävän sedaation ylläpitämiseen muita lyhytvaikutteisia sedatiiveja.

Sedaatiosyvyyden kliininen arviointi

Sedaatiosyvyyttä suositellaan arvioimaan annostitrauksen ohjaamiseksi validoidulla sedaatioasteikolla tiheästi ensimmäisten kahden tunnin aikana tai kunnes tavoitesedaatiosyvyys on saavutettu ja se on vakaa. Sen jälkeen sedaatiosyvyyttä pitää arvioida vähintään 4 tunnin välein.

Sedaatiosyvyyden kliininen arviointi hermo-lihasliitoksen jatkuvan salpauksen aikana ei ole helppoa. Näistä potilaista saadaan tietoa uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuuden perusteella.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Aikuisilla korkeampaan ikään liittyy suurempi herkkyys isofluraanille, joten iäkkäiden annostarve saattaa olla pienempi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ks. kohta 5.2.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, ks. kohta 5.2. Isofluraanin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on kirroosi, virushepatiitti tai ennestään muu maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sedaconda-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisille lapsille ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Sedaconda on tarkoitettu inhalaatioon.

Sedaconda-valmistetta saa antaa vain Sedaconda ACD -laitteen avulla ja Sedaconda-ruiskulla, joka on täytetty Sedaconda-täyttösovittimen avulla. Sedaconda ACD on modifioitu passiivinen lämmön- ja kosteudenvaihdin (HME-laite), joka sinänsä lisää hengitysjärjestelmän kuollutta tilaa. Sedaconda ACD -laitteen kokoa valittaessa pitää ottaa huomioon potilaan ventilaatiostatus, ks. Sedaconda ACD -laitteen mukana tuleva käyttöopas.

Sedaconda-valmisteen pitää käytettäessä olla huoneenlämpöistä. Ks. kohdasta 6.6 lisätietoja Sedaconda-täyttösovittimen käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

Sedaconda on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä isofluraanille tai muille halogenoiduille höyrystyville anestesia-aineille.

Se on vasta-aiheista myös potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan perinnöllinen alttius maligniin hypertermiaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun isofluraaniannosta suurennetaan ja sedaatiota syvennetään, voi esiintyä hypotensiota ja hengityslamaa.

Isofluraanin käyttöä hypovoleemisille, hypotensiivisille ja heikkokuntoisille potilaille ei ole tutkittu laajasti. Isofluraanin annossa tälle potilasryhmälle pitää olla varovainen. Näille potilaille voidaan harkita pienempää annosta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea sokki ja vasopressoreilla ei saavuteta hoitovastetta.

Isofluraanin jatkuvasta käytöstä yli 48 tunnin ajan on vähän kokemusta. Isofluraania saa käyttää yli 48 tunnin ajan vain, jos siten saavutettavan hyödyn katsotaan olevan mahdollista riskiä suurempi.

Isofluraanilla toteutettavan sedaation aikana kallonsisäinen paine nousee hieman, ks. kohta 5.1. Isofluraanin annossa potilaille, joiden kallonsisäinen paine on kohonnut, pitää olla varovainen, ja näiden potilaiden kallonsisäistä painetta on seurattava.

Maligni hypertermia

Isofluraanilla toteutettava sedaatio voi laukaista luustolihasen hypermetaboliatilan siihen alttiille henkilöille. Se voi johtaa suureen hapenkulutukseen ja kliiniseen oireyhtymään, jonka nimi on maligni hypertermia. Oireyhtymään kuuluu epäspesifejä piirteitä, kuten lihasten jäykkyyttä, takykardiaa, tiheä hengitys, syanoosi, sydämen rytmihäiriöitä ja epästabili verenpaine. (On huomioitava, että monet näistä epäspesifeistä oireista voivat ilmetä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, sepsiksen jne. yhteydessä.) Kokonaismetabolian lisääntyminen voi kuvastua kohonneena ruumiinlämpönä (joka voi varhais- tai myöhäisvaiheessa nousta nopeasti, mutta ei tavallisesti ole lisääntyneen metabolian ensioire). PCO_2 voi suurentua. PaO_2 ja pH voivat pienentyä, ja hyperkalemia ja emäsvaje ovat mahdollisia. Hoito käsittää laukaisevien lääkeaineiden (esim. isofluraani) käytön lopettamisen, dantroleeninatriumin annon laskimoon ja tukihoidon. Tällaiseen hoitoon kuuluu pyrkimys normalisoida kehon lämpötila, hengityksen ja verenkierron tukeminen tarpeen mukaan ja elektrolyytti-, neste- ja happo-emäshäiriöiden hoito. (Lue lisätietoja potilaan hoidosta laskimoon annettavan dantroleeninatriumin valmistetiedoista.) Myöhemmin voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa.

Hyperkalemia

Inhaloitavien anestesia-aineiden käyttöön on liittynyt harvoin seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, josta on seurannut pediatriisille potilaille leikkauksen jälkeen sydämen rytmihäiriötä ja kuolema. Herkimpiä tälle vaikuttavat olevan potilaat, joilla on piilevä tai ilmeinen hermo-lihassairaus, etenkin Duchennen lihasdystrofia. Useimpiin, mutta ei kaikkiin, tapauksiin on liittynyt suksinyylikoliinin samanaikainen käyttö. Näillä potilailla myös seerumin kreatiinikinaasipitoisuus on suurentunut merkittävästi, ja joissakin tapauksissa virtsassa on ollut myoglobinuriaan sopivia muutoksia. Huolimatta siitä, että ilmenemismoto muistuttaa malignia hypertermiaa, yhdelläkään näistä potilaista ei ollut lihasjäykkyyden tai hypermetaboliatilan oireita tai löydöksiä. Hyperkalemian ja vaikeahoitoisten sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi suositellaan varhaisvaiheessa tehtyjä ja aggressiivisia toimenpiteitä sekä sen jälkeen piilevän hermo-lihassairauden tutkimista.

Yleistä

Isofluraani voi aiheuttaa hengityslaman, jota narkoottinen esilääkitys tai muut hengityslamaa aiheuttavat lääkevalmisteet voivat lisätä, ks. kohta 4.8.

Isofluraani voimistaa kaikkien yleisesti käytettävien lihasrelaksanttien vaikutusta merkittävästi, ja tällainen vaikutus on voimakkain ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien yhteydessä.

Hermo-lihassairauksia, kuten myasthenia gravista, sairastavilla potilailla voidaan havaita hermo-lihasliitoksen ylläpidon voimistumista. Isofluraanin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen.

Yleisanesteettien, mukaan lukien isofluraanin, annossa mitokondriosairauksia sairastaville potilaille pitää olla varovainen.

Normaalin hemodynamiikan ylläpito on tärkeää, jotta sepelvaltimotautipotilailla vältetään sydänlihaskemia.

QT-ajan pitenemistä ja siihen liittyvää kääntyvien kärkien takykardiaa (joka on poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan), on raportoitu. Isofluraanin annossa potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski, pitää olla varovainen.

Raportit osoittavat, että isofluraanista voi aiheutua maksavaurio, joka voi vaihdella maksaentsyymipitoisuuden lievästä ohimenevästä suurenemisesta hyvin harvinaisiin kuolemaan johtaviin maksanekroositapauksiin. Aiemman altistuksen halogenoiduille hiilivetyanesteeteille on raportoitu voivan lisätä maksavaurion mahdollisuutta, etenkin jos antoväli on alle 3 kuukautta. Kirroosi, virushepatiitti tai potilaalla ennestään oleva muu maksasairaus voi olla syy valita muu sedaatiomenetelmä kuin isofluraani.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Epäselektiiviset monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät:

Kriisin riski sedaation aikana. Isofluraanin käyttöä pitää välttää 15 päivän ajan MAO:n estäjien viimeisen ottamiskerran jälkeen.

Varoimia edellyttävien yhdistelmien käyttö

Beeta-agonistiset lääkevalmisteet, kuten isoprenaliini, ja alfa- ja beeta-agonistiset lääkevalmisteet, kuten adrenaliini ja noradrenaliini:

Käytettävä varoen isofluraanilla toteutettavan sedaation aikana kammioperäisten rytmihäiriöiden mahdollisen riskin vuoksi. Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa isofluraania verrattiin propofoliin hengityskonehoitoa saavien potilaiden sedaatioon ja jossa yli 80 % kummankin ryhmän potilaista sai noradrenaliinia, yhdellä potilaalla 150:stä isofluraanilla sedatoidusta potilaasta ilmeni kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

Epäsuorat sympatomimeetit (amfetamiinit ja niiden johdokset, psykostimulantit, ruokahalua vähentävät lääkkeet, efedriini ja sen johdokset):

Hypertension riski. Isofluraanin käyttöä pitää mieluiten välttää useita päiviä epäsuorien sympatomimeettien viimeisen käyttökerran jälkeen.

Adrenaliini injektioina ihon alle tai ikeniin:

Vakavien kammioperäisten rytmihäiriöiden riski sydämen sykkeen nopeutumisen seurauksena. Suppeat tiedot viittaavat siihen, että 70 kg:n painoisen aikuisen ihon alle infiltraationa annettu enintään 0,25 mg:n (50 ml liuosta laimennoksena 1:200 000) adrenaliiniannos ei aiheuta kammioperäisiä rytmihäiriöitä, jos samaan aikaan ei ole sydänlihaksen hypoksiaa.

Beetasalpaajat:

Beetasalpaajat saattavat heikentää kardiovaskulaarisia kompensatioreaktioita.

Kalsiuminestäjät, etenkin dihydropyridiinijohdokset:

Isofluraani saattaa aiheuttaa kalsiuminestäjiä käyttäville potilaille selkeää hypotensiota. Kalsiuminestäjien samanaikaisessa käytössä inhaloitavien anestesia-aineiden, mukaan lukien isofluraanin, kanssa pitää olla varovainen additiivisen negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen riskin vuoksi.

Opioidit, bentsodiatsepiinit ja muut sedatiiviset lääkevalmisteet:

Opioidihin, bentsodiatsepiineihin ja muihin sedatiivisiin lääkevalmisteisiin liittyy hengityslamaa, joten niiden samanaikaisessa käytössä isofluraanin kanssa pitää olla varovainen.

Lihasselaksantit:

Isofluraani voimistaa kaikkien yleisesti käytettävien lihasrelaksanttien vaikutusta merkittävästi, ja tällainen vaikutus on selkein ei-depolarisoivien lääkevalmisteiden yhteydessä. Neostigmiini antagonisoi ei-depolarisoivien relaksanttien vaikutuksen, mutta se ei vaikuta isofluraanin lihaksia relaksoivaan vaikutukseen.

Isoniatsidi:

Isofluraanin ja isoniatsidin käyttö voi johtaa maksatoksisen vaikutusten voimistumiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja isofluraanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, ks. kohta 5.3. Isofluraaniin liittyy kohtua relaksoivia vaikutuksia sekä kohtuverenvuodon mahdollinen riski. Sedaconda-valmistetta ei saa käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö isofluraani / erittyvätkö metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Monet vaikuttavat aineet erittyvät ihmisen rintamaitoon, joten isofluraanin käytössä imettävälle naiselle pitää olla varovainen.

Hedelmällisyys

Valmisteen käytöstä ihmisille saatuja hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan ei pidä ajaa eikä käyttää koneita vähintään 24 tuntiin isofluraanilla toteutetun sedaation jälkeen. Käyttäytymisen ja älyllisen toiminnan muutokset voivat jatkua enimmillään 6 päivää sen jälkeen, kun isofluraania on käytetty anestesia-aineena. Tämä on huomioitava potilaiden palatessa tavanomaisiin arkitoimintoihin, kuten auton ajamiseen tai raskaiden koneiden käyttöön.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Isofluraanin annon aikana havaitut haittavaikutukset ovat yleensä sen farmakofysiologisten vaikutusten annosriippuvaisia voimistumisia. Tällaisia ovat mm. hengityslama, hypotensio ja sydämen rytmihäiriöt. Mahdollisia vakavia haittavaikutuksia ovat mm. maligni hypertermia, anafylaktiset reaktiot ja maksan haittavaikutukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Inhaloitavien yleisanestesia-aineiden, mukaan lukien isofluraanin, käytössä on havaittu sydämenpysähdyksiä.

Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukossa 1 esitetään yleisanestesiaan annettavan inhaloitavan isofluraanin käytössä markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin, joten esiintyvyydeksi on luokiteltu tuntematon.

Taulukko 1. Yhteenveto yleisimmistä haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon Tuntematon	Anafylaktinen reaktio ¹ Yliherkkyys ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon Tuntematon	Hyperkalemia ² Suurentunut veren glukoosipitoisuus
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Agitaatio Delirium Mielentilan muutokset
Hermosto	Tuntematon Tuntematon	Kouristuskohtaukset Älyllisten kykyjen heikkeneminen

Sydän	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Sydämen rytmihäiriöt Bradykardia Sydämenpysähdys Sydänsähkökäyrässä pidentynyt QT-aika Takykardia Kääntyvien kärkien takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Hypotensio ²
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Bronkospasmi Hengenahdistus ¹ Hengityksen vinkuminen ¹ Hengityslama ² Laryngospasmi
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Ileus Oksentelu Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Maksanekroosi ² Hepatosellulaarinen vaurio ² Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Kasvojen turpoaminen ¹ Kosketusdermatiitti ¹ Ihottuma ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon Tuntematon	Myoglobiuria Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon Tuntematon	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus Pienentynyt veren ureapitoisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Maligni hypertermia ² Epämukavat tuntemukset rintakehässä ¹ Vilunväristykset
Tutkimukset	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon	Suurentunut veren valkosolujen määrä ¹ Suurentunut maksaentsyymipitoisuus ² Suurentunut fluoridipitoisuus ¹ Poikkeavuus aivosähkökäyrässä Pienentynyt veren kolesterolipitoisuus Pienentynyt veren alkalisen fosfaatin pitoisuus Suurentunut veren kreatiinifosforiiniipitoisuus

¹Ks. kohta 4.8 Valikoitujen häirtävien vaikutusten kuvaus

²Ks. kohta 4.4

Sedaconda-valmisteen tehoa ja turvallisuutta Sedaconda ACD -antolaitteen avulla hengityskonehoitoa saaville potilaille sedaatioon annettuna arvioitiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa SED001. Mukana oli hengityskonehoitoa ja sedaatiota tarvitsevien leikkauspotilaiden ja sisätautipotilaiden sekakohortti. Potilaat satunnaistettiin saamaan isofluraania (n = 150) tai propofolia (n = 151) ainoana sedatiivina enimmillään 48 ± 6 tunnin ajan tai ekstubaatioon saakka. Taulukko 2 osoittaa tässä tutkimuksessa Sedaconda-valmisteella sedatoiduilla potilailla raportoitujen häirtävien vaikutusten esiintyvyyden.

Taulukko 2. Sedaconda-valmisteella aikaan saadun sedaation (n = 150) aikana todettujen haittavaikutusten esiintyvyys tutkimuksessa SED001, pois lukien yksittäisillä potilailla raportoidut tapahtumat

Elinjärjestelmä Preferred term -termi	Esiintyvyys
Sydän Takykardia Sinuseräinen takykardia	Yleinen Yleinen
Psyykkiset häiriöt Delirium Agitaatio	Yleinen Yleinen
Verisuonisto Hypotensio	Yleinen
Tutkimukset Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö Pahoinvointi Oksentelu	Yleinen Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot Leikkauksenjälkeinen delirium	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Veren valkosolujen määrä

Veren valkosolujen määrän ohimenevää lisääntymistä on havaittu myös ilman leikkauksesta aiheutuvaa stressiä.

Yliherkkyys

Yliherkkyyttä (mukaan lukien kosketusdermatiittia, ihottumaa, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, epämielisiä tuntemuksia rintakehässä, kasvojen turpoamista tai anafylaktisia reaktioita) on raportoitu harvoin, etenkin pitkäaikaisessa työperäisessä altistumisessa inhaloitaville anestesia-aineille, mukaan lukien isofluraanille. Nämä reaktiot on varmistettu kliinisin testeillä (esim. metakoliinialtistustutkimuksella). Inhaloitaville anestesia-aineille altistumisen aikana ilmenevien anafylaktisten reaktioiden syy on kuitenkin epäselvä samanaikaisesta useille lääkkeille altistumisesta aiheutuvan sekoittavan vaikutuksen vuoksi, sillä monien näistä tiedetään aiheuttavan tällaisia reaktioita.

Epäorgaanisen fluoridin pitoisuus seerumissa

Epäorgaanisen fluoridin pitoisuus seerumissa voi olla hieman koholla isofluraanilla toteutetun sedaation aikana ja jälkeen, koska lääkevalmisteen biologinen hajoaminen on vähäistä. Siihen viittaavia tietoja ei ole, että seerumissa havaitut epäorgaanisen fluoridin pitoisuudet (yhdessä tutkimuksessa 48 tuntia kestäneen isofluraanilla toteutetun sedaation jälkeen keskimäärin 25 mikromol/l, joka on yhdenmukainen muiden tutkimusten samankaltaisen tai pidemmän altistuksen kanssa) aiheuttaisivat munuaistoksisuutta.

Erityisryhmät

Hermoston sairaudet

Inhaloitavien anestesia-aineiden käyttöön on liittynyt harvoin seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, josta on seurannut pediatrialle potilaille leikkauksen jälkeen sydämen rytmihäiriöitä ja kuolema. Herkimpiä tälle vaikuttavat olevan potilaat, joilla on piilevä tai ilmeinen hermoston sairaus, etenkin Duchennen lihasdystrofia (ks. kohta 4.4.).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden sedaation ylläpitoon tarvitaan tavanomaisesti pienempiä isofluraanipitoisuuksia (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Inhaloitavien anestesia-aineiden käyttöön on liittynyt harvoin seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen, josta on seurannut pediatrisille potilaille leikkauksen jälkeen sydämen rytmihäiriöitä ja kuolema, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tavanomaista suuremmat isofluraanipitoisuudet voivat aiheuttaa hypotensiota ja hengityslamaa. Verenpaineen ja hengityksen tarkkaa seurantaa suositellaan. Vaikeissa yliannostapauksissa Sedaconda ACD -laitteen poistaminen helpottaa nopeinta eliminaatiota. Lievemmissä tapauksissa ruiskupumppu pysäytetään, kunnes isofluraanipitoisuus on pienentynyt. Tukitoimenpiteet voivat olla tarpeen liiallisesta sedaatiosyvyydestä aiheutuvan hypotension ja hengityslaman korjaamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, yleisanesteetit, halogenoidut hiilivedyt
ATC-koodi: N01AB06

Vaikutusmekanismi

Isofluraanilla on sedatiivisia ja anesteettisiä ominaisuuksia. Anesteettisen vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei täysin tunneta, mutta yleinen käsitys on, että höyrystyvät anesteetit vaikuttavat synapsien eksitatoriseen ja inhiboivaan signaalinvälitykseen ja siten muuttavat hermosolujen toimintaa. Isofluraanin anesteettisen vaikutuksen oletetaan olevan usean mekanismin välittämää, ja näitä ovat mm. agonistiset vaikutukset hermovälittäjäaineportillisiin ionikanaviin, kuten gamma-aminovoihappo (GABA) ja glysiinireseptorit, sekä antagonistivaikutukset keskushermoston N-metyyli-D-aspartaattireseptoreihin (NMDA) muistinmenetyksen ja sedaation tuottamiseksi. Höyrystyvillä anesteeteilla on yleisesti vaikutuskohtia myös selkäytimessä, ja ne vaikuttavat osaltaan luustolihasrelaksaatioon sekä afferentin nosiseptiivisen signaalinvälityksen estymiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Isofluraani indusoi hengityskonehoitoa saavilla potilailla annosriippuvasti sedaatiosyvyyden lisääntymisen uloshengityskaasuseoksen pitoisuuksilla noin 0,2–1,0 %.

Isofluraanin liukoisuus on pieni (veri-kaasujakautumiskerroin on 1,4), minkä vuoksi sedaation alkaminen ja sedaatiosta toipuminen on nopeaa ja ennakoitavaa. Heräämiseen eli RASS-tasolle ≥ 0 palautumiseen (rauhallinen ja valpas) ja kognition toipumiseen, joita arvioidaan kykynä noudattaa suullisia kehotuksia, kuluva aika on tyypillisesti 10–60 minuuttia isofluraanin annon lopettamisesta.

Verenpaine alenee suorassa suhteessa isofluraanipitoisuuden suurenemisen kanssa pääasiassa perifeerisen vasodilataation seurauksena, ks. kohta 4.4.

Potilailla, jotka eivät reagoi beetasalppaiin, isofluraani indusoi uloshengityskaasuseoksen pitoisuuksina 0,6 % ja suurempina pitoisuuksina keuhkoputkien laajenemisen vähentämällä sileälihasten tonusta. Endoteelista vapautuva typpioksidi ja prostaglandiinit saattavat olla mukana tässä mekanismissa.

Uloshengityskaasuseoksen pitoisuuksilla noin 0,8–0,9 % on havaittu epilepsiakohtauksia estäviä vaikutuksia.

Isofluraani laajentaa aivojen verisuonia, ks. kohta 4.4.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sedaconda-valmisteen tehoa ja turvallisuutta hengityskonehoitoa saavien potilaiden sedaatioon Sedaconda ACD -antolaitteen avulla arvioitiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa SED001. Tutkimuksessa oli mukana kirurgisista ja lääketieteellisistä potilaista muodostettu sekakohortti, johon kuuluvien hengityskonehoitoa ja sedaatiota tarvitsevien tehohoitopotilaiden tilan vaikeusastetta kuvaavien SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) -pisteiden keskiarvo (keskihajonta) oli 43,1 ($\pm 17,7$) ja RASS-tavoitepisteet olivat -1 – -4. Potilaat satunnaistettiin saamaan ainoana sedatiivina isofluraania (n = 150) tai propofolia (n = 151) enintään 48 \pm 6 tunnin ajan tai ekstubaatioon saakka sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin. Laskimoon annettavia opioideja annettiin BPS-kipuasteikon (Behavioural Pain Scale) mukaan tarvittaessa. Aikarajan 48 \pm 6 tuntia täytyessä edelleen intuboituna olleet potilaat siirrettiin tavanomaiseen hoitoon.

Tehoa koskevat päätetapahtumat

Sedaation teho SED001-tutkimuksessa

Sedacondan osoitettiin olevan samanveroinen propofoliin verrattuna sedaation tavoitesyvyysajan (RASS -1 – -4) (isofluraanin ja propofolin välisten osuuksien keskimääräinen ero -0,452 %, 95 %:n luottamusväli -2,996–2,093) osuuden osalta. Potilaat olivat sekä isofluraania että propofolia käytettäessä sedaation tavoitesyvyydessä 90 % ajasta. Hoitojen keskimääräiset RASS-pisteet päivänä 1 ja päivänä 2 olivat verrannolliset. Isofluraanihoitoa saaneilla potilailla pumpun nopeuden keskiarvo (keskihajonta) oli 0,4 ($\pm 0,2$) ml/h per minuuttiventilaatio (l). Näin ollen uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuuden keskiarvo (keskihajonta) oli 0,45 ($\pm 0,2$) %.

Herääminen ja aika ekstubaatioon

SED001-tutkimuksessa heräämiseen eli RASS-pisteiden ≥ 0 (valpas ja rauhallinen) saavuttamisen ajankohtaan kuluvan ajan mediaani (kvartiiliväli) 48 tunnin aikapisteessä lopetettuna sedaation jälkeen oli isofluraaniryhmässä 20 (10, 30) minuuttia ja propofoliryhmässä 30 (11, 120) minuuttia.

Valtaosalla kummankin hoitoryhmän potilaista ekstubaatioon kulunut aika oli lyhyt. Isofluraaniryhmän potilailla ekstubaatioon kuluneen ajan mediaani (kvartiiliväli) oli 30 (10, 136) minuuttia, ja propofoliryhmän potilailla ekstubaatioon kuluneen ajan mediaani (kvartiiliväli) oli 40 (18, 125) minuuttia. Kahden tunnin kuluessa noin 75 % kaikista potilaista oli ekstuboitu.

Opioidien tarve ja BPS-pisteet SED001-tutkimuksessa

Yli 98 % potilaista sai tutkimuksessa sedaation aikana opioidikipulääkitystä, ja valtaosa heistä sai sufentaniilia. Opioidien tarve oli koko sedaatiojakson aikana isofluraaniryhmässä merkittävästi

vähäisempi kuin propofoliryhmässä, $p = 0,004$. Keskimääräiset BPS-pisteet pysyivät pieninä ja olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä verrannolliset, sillä kummassakin ryhmässä mediaani oli 3,1.

Pediatriset potilaat

Kontrolloiduista tutkimuksista ei ole saatu tehoa koskevia tietoja pediatrisista potilaista, mutta isofluraania on käytetty sedatiivina lapsille. Useissa suppeissa tutkimuksissa on raportoitu samankaltaisista annoksista sedaatioon kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa eli uloshengityskaasuseoksen isofluraanipitoisuus 0,3–0,9 %.

Lapsilla on havaittu useissa tutkimuksissa korjautuvia neurologisia toimintahäiriöitä pääasiassa, kun isofluraanilla toteutettu sedaatio kesti > 24 tuntia. Neurologisia toimintahäiriöitä ei yleensä havaittu enintään 12 tuntia kestäneen isofluraanilla toteutetun sedaation yhteydessä. Raportoituja neurologisia oireita olivat ataksia, agitaatio, epätarkoituksenmukaiset liikkeet, aistiharhat ja sekavuus, jotka kestivät enimmillään 72 tuntia. Yhdessä tutkimuksessa kaikki potilaat, joilla oli neurologisia toimintahäiriöitä, oli saanut isofluraania vähintään 70 MAC-tuntia. Oireet hävisivät 2 tunnin kuluessa isofluraanin annon lopettamisen jälkeen ja vastasivat opioidihoidon lopettamiseen annettavaan lääkitykseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sedaconda-valmisteen käytöstä sedaatioon yhdessä tai useammassa hengityskonehoitoa saavassa pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Höyrystyvien anestesia-aineiden kudoksiinotto riippuu niiden liukoisuudesta, potilaan sydämen minuuttitilavuudesta ja alveolien ja laskimoiden osapaineesta. Isofluraani-inhalaation jälkeen kudoksiinotto alveoleissa on nopeaa.

Jakautuminen

Isofluraani on erittäin rasvaliukoinen, ja se läpäisee biologiset kalvot nopeasti. Veri-kaasukerroin on 1,4, ja aivo-verikerroin on 1,6. Inhaloitaessa nopeasti tapahtuvan kudoksiinoton jälkeen veressä oleva isofluraani pääsee eri elimiin, joista aivot on pääasiallinen kohde-elin.

Biotransformaatio

Isofluraanin biotransformaatio ihmisellä on minimaalinen. Imeytyneestä isofluraanista alle 0,2 % todetaan inaktiivisina metaboliitteina virtsassa. Metabolia on CYP2E1-välitteinen. Se alkaa hapettumisesta, jossa muodostuu trifluorietikkahappoa ja trifluorimetanolia. Difluorimetanoli metaboloituu edelleen fluoridi-ioniksi. Isofluraania sedaatioon enintään 48 tunnin ajan saaneilla potilailla epäorgaanisen fluoridin pitoisuus seerumissa on keskimäärin 20–25 mikromol/l. Isofluraanin annon jälkeen ei ole raportoitu merkkejä munuaisvauriosta.

Eliminaatio

Isofluraani eliminoituu lähes yksinomaan muuttumattomana aineena hengitysteiden kautta. Keskimäärin 95 % isofluraanista eliminoituu tätä reittiä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Isofluraania erittyy munuaisten kautta kuitenkin minimaalisesti, joten munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta isofluraanialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Isofluraani metaboloituu maksassa kuitenkin minimaalisesti, joten maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta isofluraanialtistukseen (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Julkaistut eläinkokeet (mukaan lukien kädellisillä), joissa annetut annokset aiheuttivat kevyen tai keskisyvän anestesian, osoittavat aivojen nopean kasvun ja synaptogeenin aikana annettujen anestesia-aineiden aiheuttavan solukatoa kehittyvissä aivoissa. Tähän voi liittyä pitkäkestoisia kognitiivisia puutoksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Vaikutuksia hedelmällisyyteen tutkittiin uros- ja naarasrotilla, jotka altistettiin anestesiassa käytettäville isofluraanipitoisuuksille ennen parittelua. Isofluraani ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tutkimukset, joissa naarashiiret altistettiin isofluraanille ennen tiineyttä ja sen aikana ja uroshiiret altistettiin isofluraanille koko spermatogeenin ajan ja parittelun aikana, eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Sedaconda-täyttösovittimen kiinnittämisen jälkeen: 14 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Ruskea 100 ml:n tai 250 ml:n pullo (tyypin III lasia), jossa musta kierrekorkki ja polyeteenistä valmistettu kartiotulppa.

Pakkaus koot:
6 x 100 ml

6 x 250 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sedaconda-täyttösovitin

Poista Sedaconda-pullosta korkki ja kiinnitä Sedaconda-täyttösovitin pakkauksessa mukana olevien ohjeiden mukaisesti. Pulloon kiinnitettynä täyttösovitin ja sen mukana oleva suojakorkki korvaavat korkin. Suojaa sovitin suojakorkilla käyttökertojen välillä.

Jäämien poistaminen ja työskentelytilat

Sedaconda-hoidon aikana pitää noudattaa varotoimia roiskeiden ja huoneen saastuminen välttämiseksi. Tällaisia varotoimia ovat tehohoituhuoneen riittävä yleinen ilmanvaihto, hyvin suunnitellun jäämien poistojärjestelmän käyttö, vuodot ja roiskeet minimoivat toimintatavat Sedaconda-valmistetta käytettäessä ja laitteiden rutiiniluonteinen huolto vuotojen minimoimiseksi. Tällaiset varotoimet on osoitettu tehokkaiksi työperäisen altistumisen pitämiseksi vähäisenä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sedana Medical AB
Vendevägen 89
SE-182 32 Danderyd
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38666

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 syyskuu 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2022

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sedaconda 100 % V/V inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Isofluran 100 % V/V

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska

Klar och färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sedaconda är avsett för sedering av vuxna patienter i respirator vid intensivvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sedaconda ska endast administreras av sjukvårdspersonal som är van att behandla patienter i respirator och är kunnig i isoflurans farmakodynamik samt Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device, Enhet för anestesigasåtervinning).

Isofluran ska endast administreras i adekvat utrustad miljö av personal som är tränad i att handha flyktiga anestetika (se avsnitt 6.6).

Sedaconda ska endast levereras genom Sedaconda ACD, då säkerhet och effekt av inhalerat isofluran endast har visats med Sedaconda ACD. Sedaconda ska endast användas hos intuberade eller trakeotomerade patienter med skyddad luftväg.

Under sedering utvärderas sederingsdjupet kliniskt med en validerad klinisk sederingskala såsom Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) för dosvägledning. Utrustning för mätning av administrerad och end-tidal koncentration av isofluran ska finnas tillgänglig.

Prima eller ge aldrig bolusdos manuellt, se bruksanvisning som följer med Sedaconda ACD.

Dosering

Priming

När behandlingen påbörjas, måste Sedaconda ACD- infusionsslangen för anestetika primas med en volym om 1,2 ml.

Startdos och dositering

Rekommenderad initial sprutpumphastighet är 3 ml/timme. Pumphastigheten ska anpassas i steg om 0,5–1,0 ml/timme. För att snabbt öka sederingsdjupet, kan en programmerad bolusdos om 0,3–0,5 ml ges via pumpen. Andra sedativa kan normalt avslutas så fort behandling med Sedaconda har påbörjats.

Underhållsdos

Sprutans pumphastighet för ett givet sederingsmål måste anpassas enligt patientens minutvolym (MV). Ökning av MV kräver vanligtvis en ökning av sprutpumphastigheten för att bibehålla de erforderliga end-tidala koncentrationerna av isofluran och sederingsdjupet.

I frånvaro av andra sedativa läkemedel, men med pågående intravenös opioid-administrering, är typisk underhållspumphastighet för att uppnå RASS -1 till -4 ungefär 0,4 ml/timme per liter MV, vilket motsvarar en pumphastighet på ungefär 3 ml/timme för en patient med en MV om 7 l. Pumphastigheten ska anpassas till det specifika sederingsmålet, med hänsyn tagen till patientens ålder och medicinska tillstånd, liksom till samtidig behandling med centralt verkande sedativa läkemedel. Pumphastigheter upp till 14 ml/timme kan krävas. Vanligtvis ökar inte dosbehoven över tid såvida inte samtidigt centralt verkande sedativa läkemedel sätts ut under behandlingen.

Maximalt rekommenderad långvarig end-tidal isofluran-koncentration under sedering är 1,0 %, under kortare perioder kan dock upp till 1,5 % användas, t ex under korta ingrepp (t ex att byta patientens position) som kräver en något djupare sedering. För korta ingrepp eller för att snabbt öka sederingsdjupet, kan en programmerad bolusdos om 0,3–0,5 ml ges via pumpen.

Vid ingrepp som innefattar att införa instrument i luftvägarna, såsom bronkoskopi, kan andra kortverkande sedativa läkemedel behöva användas för att upprätthålla tillräckligt sederingsdjup.

Klinisk utvärdering av sederingsdjup

Under de första två timmarna, eller tills eftersträvat sederingsdjup har nåtts och är stabilt, rekommenderas frekventa utvärderingar av sederingsdjupet med en validerad sederingskala för att vägleda dositeringen. Därefter ska sederingsdjupet utvärderas minst var fjärde timme.

Vid kontinuerlig neuromuskulär blockad kan sederingsdjupet inte kliniskt utvärderas på ett enkelt sätt. Hos dessa patienter är koncentrationsmätning av end-tidalt isofluran viktigt.

Särskilda populationer

Äldre

Hos vuxna är ökande ålder förenat med högre känslighet för isofluran och därför kan dosbehoven vara lägre hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion, se avsnitt 5.2. Isofluran ska användas med försiktighet hos patienter med cirros, viral hepatit eller andra förekommande leversjukdomar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Sedaconda hos barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Sedaconda är avsett för inhalation.

Sedaconda ska endast administreras via Sedaconda ACD och levereras från Sedaconda-sprutan, som fyllts med hjälp av Sedaconda påfyllningsadapter. Sedaconda ACD är en modifierad passiv värme- och fuktväxlare och som sådan bidrar den med dead space till andningskretsen. Patientens ventilationsstatus ska tas i beaktande vid val av lämplig storlek av Sedaconda ACD, se bruksanvisningen som följer med Sedaconda ACD.

Vid användning ska Sedaconda vara rumstempererat. Se avsnitt 6.6 för mer information om användning av Sedaconda påfyllningsadapter.

4.3 Kontraindikationer

Sedaconda är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot isofluran eller andra halogenerade flyktiga anestetiska medel.

Sedaconda är också kontraindicerad hos patienter med känd eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension och andningsdepression kan uppstå när isoflurandosen ökas och sederingen fördjupas.

Användning av isofluran hos hypovolema, hypotensiva och försvagade patienter har ej studerats i större omfattning. Försiktighet ska iaktas när isofluran administreras till sådana patienter. En lägre dos kan övervägas hos dessa patienter. Extrem försiktighet ska iaktas hos patienter med svår chock som inte svarar på vasopressorer.

Det finns begränsad erfarenhet av kontinuerlig användning av isofluran under längre tid än 48 timmar. Isofluran ska endast användas under längre tid än 48 timmar om nyttan överväger den potentiella risken.

Under sedering med isofluran kan det intrakraniella trycket (intracranial pressure, ICP) öka något, se avsnitt 5.1. Försiktighet ska iaktas när isofluran administreras till patienter med ökat ICP och ICP måste monitoreras hos sådana patienter.

Malign hypertermi

Hos mottagliga individer kan sedering med isofluran utlösa ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen som leder till ett högt syrebehov och ett kliniskt syndrom känt som malign hypertermi. Detta syndrom innefattar ospecifika tecken såsom muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier samt instabilt blodtryck. (Det bör också noteras att många av dessa ospecifika tecken kan uppträda vid lätt anestesi, akut hypoxi, sepsis etc.). En generell ökning av metabolismen kan visa sig i form av ökad kroppstemperatur (som kan öka snabbt tidigt eller sent i det individuella fallet, men är vanligtvis inte det första tecknet på förhöjd metabolism). PCO_2 kan stiga och PaO_2 samt pH kan sjunka, och hyperkalemi och basunderskott kan uppträda. Behandling innefattar utsättande av utlösande läkemedel (t ex isofluran), intravenös administrering av dantrolennatrium samt understödjande behandling. Sådan behandling innefattar kraftfulla åtgärder för att återställa kroppstemperaturen till normal, andnings- och cirkulationsstöd efter behov samt behandling av elektrolyt-vätska-syra-basstörningar. (Se produktinformationen för intravenöst dantrolennatrium för ytterligare information om kontroll av patienten.) Njursvikt kan senare uppträda.

Hyperkalemi

Användningen av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta öknings av kaliumnivåerna i serum, vilket resulterat i hjärtarytmi och dödsfall hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. Patienter med latent samt overt neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, verkar vara särskilt känsliga. Samtidig användning av succinylkolin har förknippats med de flesta, men ej alla, av dessa fall. Dessa patienter hade även signifikant förhöjda nivåer av serumkreatinkinase och i en del fall, förändringar i urinen överensstämmande med myoglobinuri. Trots likheterna med malign hypertermi uppvisade ingen av dessa patienter tecken eller symptom på muskelstelhet eller hypermetabolt tillstånd. Tidig och aggressiv intervention för att behandla hyperkalemi och resistent arytmier rekommenderas, liksom efterföljande utredning för latent neuromuskulär sjukdom.

Allmänt

Isofluran kan orsaka andningsdepression, vilken kan förstärkas av premedicinering med narkotiska läkemedel eller andra andningsdepressiva läkemedel se avsnitt 4.8.

Isofluran förstärker markant effekten av alla vanligen använda muskelrelaxantia. Denna effekt är som mest påtaglig tillsammans med icke-depolariserande muskelrelaxantia.

En förstärkning av neuromuskulär utmattnings kan ses hos patienter med neuromuskulära sjukdomar som myasthenia gravis. Isofluran ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Hos patienter med mitokondriella sjukdomar ska försiktighet iaktas vid allmän anestesi, inklusive administrering av isofluran.

Det är viktigt att upprätthålla normal hemodynamik för att undvika myokardisemi hos patienter med koronarkärlsjukdom.

Rapporter om QT-förlängning, associerad med torsade de pointes (i undantagsfall med fatal utgång), har mottagits. Försiktighet ska iaktas när isofluran administreras till patienter med risk för QT-förlängning.

Rapporter visar att isofluran kan ge leverskador, från lättare, övergående förhöjda nivåer av leverenzym till livshotande levernekros i mycket sällsynta fall. Det har rapporterats att tidigare exponering för anestetika innehållande halogenerade kolväten, framför allt vid intervaller kortare än tre månader, kan öka risken för leverskador. Cirros, viral hepatit eller andra förekommande leversjukdomar kan vara skäl till att välja en annan sederingsmetod än isofluran.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning bör undvikas

Icke-selektiva monoaminoxidas (MAO) hämmare:

Risk för kris under sedering. Användning av isofluran ska undvikas i 15 dagar efter sista intag av MAO-hämmare.

Kombinationer som kräver försiktighet

Betasympatikomimetiska läkemedel såsom isoprenalin och alfa- och betasympatikomimetiska läkemedel såsom adrenalin och noradrenalin:

Dessa bör användas med försiktighet under anestesi med isofluran på grund av potentiell risk för ventrikulär arytmi. I en randomiserad kontrollerad studie där isofluran jämfördes med propofol för sedering av patienter i respirator där fler än 80 % av patienterna i båda grupperna fick noradrenalin, förekom ventrikulär arytmi hos 1 av 150 patienter som sederats med isofluran.

Indirekta sympatikomimetika (amfetaminer och dess derivat; psykostimulantia, aptitdämpande medel, efedrin och dess derivat):

Risk för hypertension. Användning av isofluran bör i idealfallet undvikas i flera dagar efter sista intag av indirekta sympatikomimetika.

Adrenalin, genom subkutan eller gingival injektion:

Risk för allvarlig ventrikulär arytmi som en följd av ökad hjärtfrekvens. Begränsade data tyder på att subkutan infiltration av adrenalin på upp till 0,25 mg (50 ml av en lösning på 1:200 000) adrenalin till en vuxen på 70 kg inte inducerar ventrikulära arytmier i frånvaro av samtidig myokard hypoxi.

Betablockerare:

Kardiovaskulära kompensationsreaktioner kan försämrats av betablockerare.

Kalciumantagonister, speciellt dihydropyridinderivat:

Isofluran kan leda till uttalad hypotension hos patienter behandlade med kalciumantagonister. Försiktighet bör iaktas när kalciumantagonister används tillsammans med inhalationsanestetika, inklusive isofluran, på grund av risken för additiv negativ inotrop effekt.

Opioider, benzodiazepiner och andra sedativa läkemedel:

Opioider, benzodiazepiner och andra sedativa läkemedel associeras med andningsdepression, och försiktighet bör iaktas när dessa administreras samtidigt som isofluran.

Muskelrelaxantia:

Isofluran förstärker markant effekten av alla vanligen använda muskelrelaxantia. Denna effekt är som mest påtaglig tillsammans med icke-depolariserande läkemedel. Neostigmin motverkar effekten av icke-depolariserande relaxantia, men har ingen effekt på den muskelrelaxerande effekten av själva isofluran.

Isoniazid:

Användning av isofluran och isoniazid kan leda till potentiering av hepatotoxiska effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av isofluran i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Isofluran har relaxerande effekter på uterus och medför en potentiell risk för blödning från uterus. Sedaconda ska inte ges till gravida kvinnor utom när det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om isofluran eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många aktiva substanser passerar över i bröstmjolk bör försiktighet iaktas när isofluran ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata från användning hos människa finns tillgängliga. Djurstudier visade inga effekter på vare sig manlig eller kvinnlig fertilitet, se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner under minst 24 timmar efter sedering med isofluran. Förändringar i beteende och intellektuella funktioner kan kvarstå i upp till 6 dagar efter administrering av isofluran som anestetika. Detta måste tas i beaktande när patienten återupptar normala dagliga aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som inträffar under administrering av isofluran är i allmänhet dosberoende förstärkningar av de farmakofysiologiska effekterna och inkluderar andningsdepression, hypotension och arytmier. Möjliga allvarliga biverkningar inkluderar malign hypertermi, anafylaktiska reaktioner och leverbiverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hjärtstillstånd har observerats med inhalerbara läkemedel för allmän anestesi, inklusive isofluran.

Biverkningstabell

Frekvenserna har kategoriserats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 visar biverkningar som rapporterats från erfarenhet av administrering av inhalerad isofluran vid allmän anestesi efter marknadsföring. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data, därför kategoriserar frekvenserna som "ingen känd frekvens".

Tabell 1. Sammanställning av de vanligaste biverkningarna

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkan
Immunsystemet	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion ¹ Överkänslighet ¹
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Hyperkalemi ² Hyperglykemi
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Agitation Delirium Humörförändringar
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Konvulsioner Mental försämring
Hjärtat	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Arytmi Bradykardi Hjärtstillestånd QT-förlängning vid elektrokardiogram Takykardi Torsade de pointes
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypotension ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Bronkospasm Dyspné ¹ Väsande andning ¹ Andningsdepression ² Laryngospasm
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Ileus Kräkning Illamående
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Hepatisk nekros ² Hepatocellulär skada ² Ökning av bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Ansiktssvullnad ¹ Kontaktdermatit ¹ Utslag ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Myoglobinuri Rabdomyolos
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Ökning av kreatinin i blodet Minskning av urea i blodet
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Malign hypertermi ² Obehag i bröstet ¹ Frossa
Undersökningar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Ökat antal vita blodkroppar ¹ Ökad nivå av leverenzym ² Ökad nivå av fluorid ¹ Onormalt elektroencefalogram

	Ingen känd frekvens	Minskning av kolesterolhalt i blodet
	Ingen känd frekvens	Minskning av alkaliskt fosfat i blodet
	Ingen känd frekvens	Ökning av kreatinfosfokinas i blodet

¹Se avsnitt 4.8. Beskrivning av utvalda biverkningar

²Se avsnitt 4.4

Sedacondas effekt och säkerhet vid sedering av patienter i respirator, levererad med Sedaconda ACD utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen multicenter-studie, SED001. En blandad kohort av kirurgiska och medicinska patienter i behov av respiratorvård och sedering inkluderades. Patienter randomiserades till isofluran (n=150) eller propofol (n=151) som enda sedativum i upp till 48±6 timmar eller till extubering. Tabell 2 visar den rapporterade frekvensen biverkningar i den här studien för patienter som sederats med Sedaconda.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar under sedering med Sedaconda (n=150) i studie SED001. Biverkningar rapporterade av enstaka patienter har exkluderats.

Klassificering av organsystem Rekommenderad term	Frekvens
Hjärtat Takykardi Sinustakykardi	Vanliga Vanliga
Psykiska störningar Delirium Agitation	Vanliga Vanliga
Blodkärl Hypotension	Vanliga
Undersökningar Ökning av kreatinfosfokinas i blodet	Vanliga
Magtarmkanalen Illamående Kräkningar	Vanliga Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer Postoperativt delirium	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Antal vita blodkroppar

Övergående förhöjning av vita blodkroppar har observerats även i frånvaro av kirurgisk stress.

Överkänslighet

Sällsynta rapporter om överkänslighet (inklusive kontaktdermatit, utslag, dyspné, väsande andning, obehag i bröstet, ansiktssvullnad eller anafylaktisk reaktion) har mottagits, särskilt i samband med långvarig yrkesmässig exponering för inhalationsanestetika, inklusive isofluran. Dessa reaktioner har bekräftats genom kliniska tester (t ex metakolintest). Orsaken till de anafylaktiska reaktioner som upplevts under exponering för inhalationsanestetika är däremot oklar på grund av samtidig exponering för flera läkemedel, av vilka många är kända för att framkalla dessa reaktioner.

Oorganisk fluorid i serum

Lätt förhöjda värden av oorganisk fluorid i serum kan inträffa under och efter sedering med isofluran, på grund av läkemedlets låga biodegradering. Det finns inga data som tyder på att de låga nivåer av oorganisk fluorid i serum som observerats kan orsaka njurtoxicitet (medelvärde 25 mikromol/l efter

48 timmars isofluransedering i en studie, samstämmigt med andra studier med liknande eller längre exponering).

Särskilda populationer

Neuromuskulär sjukdom

Användning av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta ökningar av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. Patienter med latent samt overt neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi, verkar vara mest känsliga (se avsnitt 4.4.).

Äldre

Normalt krävs lägre koncentrationer isofluran för att upprätthålla sedering hos äldre patienter (se avsnitt 4.2.)

Pediatrik population

Användning av inhalationsanestetika har associerats med sällsynta ökningar av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Högre koncentrationer isofluran kan orsaka hypotension och andningsdepression. Noggrann monitorering av blodtryck och andning rekommenderas. Vid allvarig överdos fås den snabbaste eliminationen genom att ta bort Sedaconda ACD. I mindre allvariga fall kan sprutpumpen stoppas tills isoflurankoncentrationen har sjunkit. Stödjande åtgärder kan visa sig nödvändiga för att korrigera hypotension och andningsdepression till följd av en alltför djup sederingsnivå.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, allmänanestetika, halogenerade kolväten

ATC-kod: N01AB06

Verkningsmekanism

Isofluran har sedativa och anestetiska egenskaper. Även om verkningsmekanismen inte är helt klarlagd, är det allmänt vedertaget att flyktiga anestetika ändrar nervfunktionen genom att modulera excitorisk och inhibitorisk transmission. Den anestetiska effekten hos isofluran antas medieras genom flera mekanismer, inklusive agonistiska effekter på neurotransmitterstyrda jonkanaler såsom gamma-aminosmörtsyra (GABA) och glycinreceptorer samt antagonistiska effekter på N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer i centrala nervsystemet som ger amnesi och sedering. Flyktiga anestetika i

allmänhet har också verkningsområden i ryggmärgen som bidrar till skelettmuskelrelaxation och hämning av afferenta nociceptiva signaler.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter i respirator, inducerar isofluran sederingsdjupet dosberoende vid end-tidal koncentrationer på ca 0,2 % till 1 %.

Isofluran har låg löslighet (fördelningskoefficienten blod/gas är 1,4), vilket möjliggör en snabb och förutsägbar sedering samt återhämtning från sedering. Återgång till vakenhet mätt som tid till RASS ≥ 0 (lugn och alert) samt kognitiv återhämtning, utvärderat som förmåga att följa verbala uppmaningar, inträder vanligtvis mellan 10 och 60 minuter efter att isofluran-administreringen har avslutats.

Blodtrycket sänks i direkt proportion till ökade isoflurankoncentrationer, främst beroende på perifer vasodilatation, se avsnitt 4.4.

Isofluran vid end-tidala koncentrationer på 0,6 % och högre inducerar bronkodilatering genom att minska tonus i den glatta muskulaturen i luftvägarna hos patienter som inte svarar på behandling med β -agonister. Mekanismen kan innefatta kväveoxid och prostaglandiner som frisätts av endotelet.

Anti-epileptiska effekter har observerats vid end-tidala koncentrationer på ca 0,8–0,9 %.

Isofluran har en cerebral vasodilatorisk effekt, se avsnitt 4.4.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Sedaconda använd med administreringssystemet Sedaconda ACD vid sedering av patienter i respirator utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen, multicenterstudie, SED001. En blandad kohort av kirurgiska och medicinska patienter inkluderades. Dessa hade ett medelvärde (SD) på skalan Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) på 43,1 ($\pm 17,7$), behövde respirator och sedering med ett mål på -1 till -4 på RASS-skalan. Patienterna randomiserades till isofluran ($n=150$) eller propofol ($n=151$) som enda sedativa läkemedel i upp till 48 ± 6 timmar eller till extubering, beroende på vilket som inträffade först. Opioider gavs intravenöst vid behov enligt smärtskalan Behavioural Pain Scale (BPS). Patienter som fortfarande var intuberade vid 48 ± 6 timmar ställdes om till standardvård.

Effektmått

Sederings effekt i SED001

Sedaconda visades vara icke-underlägsen propofol avseende andel tid vid mål-sederingsdjup (RASS -1 till -4) (skillnad i andel isofluran jämfört med propofol, medelvärde $-0,452$ %, 95% KI $-2,996$ till $2,093$). Patienter befann sig vid mål-sederingsdjup över 90 % av tiden för både isofluran och propofol. Medelvärdena på RASS-skalan för dag 1 och dag 2 för respektive behandling var jämförbara. För patienter som fick isofluran var medelvärdet (SD) på pumphastigheten $0,4 (\pm 0,2)$ ml/timme per liter minutventilation. Detta gav ett medelvärde (SD) på end-tidal isoflurankoncentration på $0,45 (\pm 0,2)$ %.

Uppvaknande och tid till extubering

I SED001 var median(IQR)-tiden för att uppnå RASS ≥ 0 (alert och lugn) efter avslutad sedering vid 48 timmar 20 (10, 30) minuter i isoflurangruppen och 30 (11,120) minuter i propofolgruppen.

Tid till extubering var kort för majoriteten av patienterna i båda behandlingsgrupperna. Patienter i isoflurangruppen hade en median(IQR)-tid till extubering på 30 (10, 136) minuter och patienter i propofolgruppen hade en median(IQR)-tid till extubering på 40 (18, 125) minuter. Inom 2 timmar var ca 75 % av alla patienter extuberade.

Behov av opioider och BPS-poäng i SED001

Fler än 98 % av patienterna erhöll smärtlindring med opioider under sederingen i studien, flertalet fick sufentanil. Behovet av opioider var signifikant lägre för isoflurangruppen jämfört med propofolgruppen under hela sederingsstiden $p=0,004$. Medelpoängen på BPS smärtskalan förblev låga och var jämförbara i de två behandlingsgrupperna med en median om 3,1 i varje grupp.

Pediatrisk population

Det finns inga pediatrika effektdata från kontrollerade studier, men isofluran har använts som ett sedativum hos barn. Erfarenhet från flera mindre studier har rapporterat doser för sedering likartade de i studier på vuxna; end-tidal isoflurankoncentration på mellan 0,3 och 0,9 %.

I flera studier har reversibel neurologisk dysfunktion observerats hos barn, främst när de sederats med isofluran >24 timmar. Neurologisk dysfunktion sågs i allmänhet inte vid sedering i högst 12 timmar. Neurologiska symptom som rapporterades var ataxi, agitation, icke-ändamålsenliga rörelser, hallucinationer, och förvirring som varade i upp till 72 timmar. I en studie hade alla patienter som uppvisade neurologisk dysfunktion fått minst 70 MAC-timmar isofluran. Symtom försvann inom två timmar från utsättning av isofluran och svarade på farmakologisk behandling för opioidutsättning.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sedaconda för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för sedering av patienter i respirator. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Upptag av flyktiga anestetika beror vanligtvis på deras löslighet, patientens hjärtminutvolym och det alveolar-venösa partialtrycket. Det alveolära upptaget efter inandning av isofluran är snabbt.

Distribution

Isofluran är mycket lipofilt och passerar biologiska membran snabbt. Blod/gas-koefficienten är 1,4 and hjärn/blod-koefficienten är 1,6. Efter snabbt alveolärt upptag vid inhalation når blodburet isofluran olika organ, där hjärnan är det huvudsakliga målorganet.

Metabolism

Isofluran metaboliseras i låg utsträckning i människa. Mindre än 0,2 % av absorberat isofluran återfinns som inaktiva metaboliter i urin. Metabolismen medieras av CYP2E1 och börjar med oxidation, vilket leder till bildning av trifluoroättiksyra (TFA) och difluormetanol. Difluormetanol metaboliseras ytterligare till fluoridjoner. Medelnivån i serum av oorganiskt fluorid hos patienter som sederats med isofluran i upp till 48 timmar ligger mellan 20 och 25 mikromol/liter. Inga tecken på njurskada har rapporterats efter administrering av isofluran.

Eliminering

Eliminationen av isofluran sker nästan uteslutande från luftvägarna i oförändrad form. I genomsnitt elimineras ca 95 % av isofluran via utandningsluften.

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har gjorts på patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas dock inte ha någon påverkan på isofluran-exponeringen eftersom den renala utsöndringen av isofluran är minimal (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier har gjorts på patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion förväntas dock inte ha någon påverkan på isofluran-exponeringen eftersom den hepatiske metabolismen av isofluran är minimal (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive studier av primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under hjärnans snabba tillväxtperiod eller synaptogenes resulterar i cellförlust hos den utvecklande hjärnan som kan associeras till långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är okänd.

Effekter på fertilitet undersöktes hos han- och honråttor som fick anestetiska koncentrationer av isofluran innan parning. Isofluran hade inga effekter på vare sig manlig eller kvinnlig fertilitet. Studier på honmöss som exponerades för isofluran före och under dräktighet samt hanmöss som exponerades för isofluran under spermatogenes och under parning visade inga skadliga reproduktionseffekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter att Sedaconda påfyllningsadapter fästs: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade 100 eller 250 ml flaskor av typ-III-glas med svart skruvlock och en konformad propp av polyeten.

Förpackningsstorlekar:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Sedaconda påfyllningsadapter

Ta bort locket på Sedaconda-flaskan och fäst Sedaconda påfyllningsadaptern som visas i bruksanvisningen som medföljer påfyllningsadaptern. När påfyllningsadaptern med tillhörande skyddslock väl sitter på flaskan ersätter de skruvlocket. Placera skyddslocket på påfyllningsadaptern mellan användningarna.

Rengöring och arbetsmiljö

Försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika spill och kontaminering av rummet under behandling med Sedaconda. Sådana försiktighetsåtgärder innefattar tillräcklig allmän ventilation i intensivvårdsrummet, användning av ett väl utformat rengöringsgssystem, arbetsmetoder för att minimera läckage och spill medan Sedaconda används och rutinunderhåll av utrustning för att minimera läckage. Sådana försiktighetsåtgärder har visat sig vara effektiva för att hålla yrkesmässig exponering på en låg nivå.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sedana Medical AB
Vendevägen 89
SE-182 32 Danderyd
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38666

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 september 2021

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.10.2022