

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 respiratorbehandlade (ventilatorbehandlade) vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder under intensivvård.

4.2 Dosering och administreringssätt

Sedaconda ska endast administreras av sjukvårdspersonal som är van att vårda patienter i respirator, kunnig i isoflurans farmakodynamik och förtrogen med Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device).

Isofluran ska endast administreras i adekvat utrustad vårdmiljö, av personal som är tränad i att handha inhalationsanestetika (se avsnitt 6.6).

Sedaconda ska endast tillföras patienten genom Sedaconda ACD, då effekt och säkerhet av inhalerat isofluran endast har visats med Sedaconda ACD. Sedaconda ska endast användas till intuberade eller trakeotomerade patienter med säkrad luftväg.

Under sedering bör sederingsdjupet utvärderas kliniskt med en validerad klinisk sederingsskala såsom Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) eller Comfort Behaviour (COMFORT-B) Scale för att vägleda doseringen. Det är nödvändigt att regelbundet övervaka den tillförda och den end-tidala koncentrationen av isofluran för att upprätthålla end-tidalkoncentrationen inom de gränser som anges under Dosering nedan.

Ge aldrig priming- eller bolusdos manuellt, se den bruksanvisning som följer med Sedaconda ACD.

Dosering

Priming/Förfyllning

När behandlingen påbörjas, måste Sedaconda ACD-infusionsslangen för anestetika primas (förfyllas) med en volym på 1,2 ml.

Vuxna:

Startdos och dositering

Rekommenderad initial sprutpumpshastighet 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 på 0,3–0,5 ml ges via pumpen. Andra sedativa kan normalt avslutas så fort behandling med Sedaconda har påbörjats.

Underhållsdos

Inställd hastighet på sprutpumpen för ett givet sederingsmål måste anpassas efter patientens minutventilation (MV). Ökning av MV kräver vanligtvis en ökning av sprutpumpshastigheten för att bibehålla de erforderliga end-tidala koncentrationerna av isofluran och sederingsdjupet.

I frånvaro av andra sedativa läkemedel, men med pågående intravenös opioid-tillförsel, är typisk underhållshastighet på sprutpumpen 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.

Pediatrika patienter i åldern 3–17 år:

Startdos och dositering

Rekommenderad initial sprutpumpshastighet är 2 ml/timme. Pumphastigheten ska anpassas i steg om 0,5–1,0 ml/timme. För att snabbt öka sederingsdjupet, kan en programmerad bolusdos på 0,2–0,3 ml ges via pumpen. Användning av andra sedativa läkemedel kan normalt avslutas så fort behandling med Sedaconda har påbörjats.

Underhållsdos för standardplacering av Sedaconda ACD

I frånvaro av andra sedativa läkemedel, men med pågående intravenös opioid-tillförsel, är typisk underhållshastighet på sprutpumpen för en standardkoppling av Sedaconda ACD vid Y-stycket ungefär 0,35 ml/timme per liter MV, vilket motsvarar ungefär 1,4 ml/timme för en patient med en MV på 4 liter.

Underhållsdos för alternativ placering av Sedaconda ACD

I frånvaro av andra sedativa läkemedel, men med pågående intravenös opioid-tillförsel, är typisk underhållshastighet på sprutpumpen för en alternativ koppling av Sedaconda ACD vid inspirationssidan ungefär 1,5 ml/timme per liter MV, vilket motsvarar ungefär 6 ml/timme för en patient med en MV på 4 liter.

Långvarig användning

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. Hos yngre barn ska särskilda överväganden göras med tanke på reversibla neurologiska symtom efter längre användning, se avsnitt 5.1.

Andra överväganden:

Pumphastigheten ska anpassas till det specifika eftersträlvade sederingsdjupet, med hänsyn tagen till patientens ålder och medicinska tillstånd, liksom till samtidig behandling med andra centralt verkande sedativa läkemedel. Pumphastigheter upp till 14 ml/timme kan krävas. Vanligtvis ökar inte dosbehoven över tid såvida inte andra pågående centralt verkande sedativa läkemedel sätts ut under behandlingen.

Maximalt rekommenderad långvarig end-tidal isofluran-koncentration under sedering är 1,0 %, även om upp till 1,5 % kan användas under kortare perioder, t ex under korta ingrepp (t ex vid vändningar av patienten) som kräver en något djupare sedering. För korta ingrepp eller för att snabbt öka sederingsdjupet, kan en programmerad bolusdos på 0,3–0,5 ml för vuxna och 0,2–0,3 ml för pediatrika patienter ges via pumpen.

Vid procedurer i luftvägarna, såsom bronkoskopi, kan andra kortverkande sedativa läkemedel behöva användas för att upprätthålla tillräckligt sedering.

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 mätning av end-tidal koncentration av isofluran informativ.

Särskilda populationer

Äldre

Hos vuxna är ökande ålder förenat med ökad 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 till patienter med cirros, viral hepatit eller andra leversjukdomar (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Sedaconda ska inte ges till spädbarn och barn under 3 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna åldersgrupp. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Allmänt:

Sedaconda är avsett för inhalation.

Sedaconda ska endast administreras via Sedaconda ACD och tillföras 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.

Pediatriska patienter i åldern 3–17 år:

För patienter med tidalvolym större än 200 ml kan standardplaceringen av Sedaconda ACD-S vid Y-stycket i slangsystemet normalt användas. För patienter med tidalvolym 30–200 ml, som inte tolererar den ytterligare dead space som orsakas av Sedaconda ACD-S eller som kräver aktiv befuktning, bör Sedaconda ACD kopplas till den alternativa placeringen på inspirationssidan av respiratorn. Se bruksanvisningen av Sedaconda ACD för mer information om placeringen på inspirationssidan. I motsats till standardplaceringen utnyttjas endast förgasningsfunktionen av Sedaconda ACD när den placeras på inspirationssidan vilket innebär att det inte sker någon återföring av isofluran, värme eller fukt och därmed krävs det att aktiv befuktning kopplas mellan Sedaconda ACD och den endotrakeala tuben.

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. Omvänt kan mild eller måttlig hypertension förekomma när dosen minskas eller behandlingen med isofluran avslutas, särskilt vid samtidig användning av vasoaktiva läkemedel. Hos patienter som övergår från intravenös sedering till sedering med isofluran kan övergående hypotension inträffa strax efter att man påbörjat administreringen av isofluran vilket kan vara beroende av den end-tidala koncentrationen av isofluran, se avsnitt 4.8.

Användning av isofluran hos hypovolema, hypotensiva och försvagade patienter har ej studerats i större omfattning. Försiktighet ska iakttas när isofluran administreras till sådana patienter. En lägre dos kan övervägas hos dessa patienter. Extrem försiktighet ska iakttas 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. Hos yngre barn ska särskilda överväganden göras i förhållande till reversibla neurologiska symtom efter förlängd användning, se avsnitt 5.1.

Under sedering med isofluran kan det intrakraniella trycket (intracranial pressure, ICP) öka något, se avsnitt 5.1. Försiktighet ska iakttas när isofluran administreras till patienter med ökat ICP. ICP måste följas hos sådana patienter, eller så ska en annan sederingsmetod övervägas.

Malign hypertermi

Hos känsliga 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 utsättning 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-bas-störningar. (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 hjärtarytmier 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 serumkreatinkinas 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 hypermetaboliskt 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 utmattning 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 iakttas vid allmän anestesi, inklusive administrering av isofluran.

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

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

Rapporter visar att isofluran kan ge leverskador, från lättare, övergående förhöjda nivåer av leverenzymerna 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

Betasympatomimetiska läkemedel såsom isoprenalin och alfa- och betasympatomimetiska läkemedel såsom adrenalin och noradrenalin:

Dessa bör användas med försiktighet under sedering med isofluran på grund av potentiell risk för ventrikulär arytmi, se avsnitt 5.1.

Indirekta sympatomimetika (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 sympatomimetika.

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 iakttas 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 iakttas 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 till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Isofluran har muskelrelaxerande 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 utsöndras i bröstmjolk bör försiktighet iakttas 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).

Hjärtstillestånd 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 inhalerat isofluran vid allmän anestesi efter marknadsföring. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data, därför kategoriseras 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 Ökning av blodglukos
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
Blodkärll	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 Rabdomyolys
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 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 Minskning av kolesterolhalt i blodet Minskning av alkaliskt fosfatas i blodet Ökning av kreatinfosfokinas i blodet

¹Se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar

²Se avsnitt 4.4

Sedacondas effekt och säkerhet vid sedering av vuxna patienter i respirator, tillförd 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	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 öknings av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden. Patienter med latent samt manifest 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 öknings av serumkaliumnivåer, vilket resulterat i hjärtarytmier och död hos pediatrika patienter under den postoperativa perioden, se avsnitt 4.4.

För beskrivning av den pediatrika studien SED002, se avsnitt 5.1. Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningarna hos den pediatrika populationen i SED002 är liknande de hos vuxna (tabell 2) utom hypotension (Mycket vanlig, 20 %), bradykardi (Vanlig, 3 %) och hallucinationer (Vanlig, 3 %) vilka är vanligare hos pediatrika patienter. Förekomsten av hypotension kan vara dosberoende och relaterad till ökad isofluranexponering (end-tidalkoncentration), sker oftast tidigt och hanteras vanligtvis genom justering av isoflurandos eller genom hemodynamisk stabilisering med vätskor eller vasoaktiva läkemedel.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Högre koncentrationer isofluran kan orsaka hypotension och andningsdepression. Noggrann övervakning av blodtryck och andning rekommenderas. Vid allvarlig överdos fås den snabbaste eliminationen genom att ta bort Sedaconda ACD. I mindre allvarliga fall stoppas sprutpumpen tills isoflurankoncentrationen har sjunkit. Stödjande åtgärder kan visa sig vara 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 excitatorisk och inhibitorisk transmission. Den anestetiska effekten hos isofluran antas medieras genom flera mekanismer, inklusive agonistiska effekter på neurotransmittorstyrda 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-tidala 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

Klinisk studie av effekt och säkerhet hos vuxna (SED001):

Effekten och säkerheten av Sedaconda givet med administreringssystemet Sedaconda ACD vid sedering av vuxna patienter i respirator utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen, multicenter-studie, 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 $\pm$ 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 $\pm$ 6 timmar ställdes om till standardvård.

Sederingseffekt 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 sederingstiden $p=0,004$. Medelpoängen på BPS-smärtskalan förblev låga och var jämförbara i de två behandlingsgrupperna med en median om 3,1 i varje grupp.

Klinisk studie av effekt och säkerhet hos pediatrika patienter i åldrarna 3-17 år (SED002):

Effekten och säkerheten av Sedaconda givet med Sedaconda ACD vid sedering av pediatrika patienter i åldrarna 3 till 17 år i respirator utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen, assessor-blindad, multicenter-studie, SED002, där patienter med tidalvolym 30 till 200 ml hade Sedaconda ACD kopplad till inspirationssidan av respiratorn. Patienterna var randomiserade i förhållandet 2:1 till sedering med Sedaconda (n=61) eller midazolam (n=33) för ett förväntat minimum av 12 timmar eller upp till 48 ± 6 timmar. Kontinuerlig opioidinfusion var tillåten under studien och kunde justeras efter kliniskt behov. Varje patient hade ett förbestämt mål-sederingsdjup baserat på COMFORT-B poängen på 17 till 22 ('lätt' sedering), 11 till 16 ('måttlig') eller 6 till 10 ('djup'). Utvärderingen av sederingsdjupet utfördes av en assessor som var blindad för studiebehandlingen och för det förbestämda mål-sederingsdjupet. Kompletterande bolusdos med propofol eller ketamin var tillåten vid otillräcklig sedering.

Sederingsseffekt i studien SED002

Det primära effektmåttet var procentandelen tid då adekvat sedering upprätthölls utan tilläggsedering enligt förbestämd COMFORT-B intervallskala utvärderat under minst 12 timmar (upp till 48 ± 6 timmar). I det kompletta analysdatasetet (n=92) var Sedaconda icke-underlägsen midazolam i procentandelen tid vid mål-sederingsdjup (skillnad isofluran versus midazolam, medelvärde 6,6 %, 95 % KI -9,0 till 22,1). Patienterna befann sig vid mål-sederingsdjup i medeltal 68,9 % av tiden för isofluran respektive 62,4 % för midazolam.

Median (IQR) pumphastighet var 0,34 (0,21, 1,41) ml/timme per liter minutventilation för isofluranpatienter som hade standard placering av Sedaconda ACD. Median (IQR) pumphastighet var 1,46 (0,89, 2,0) ml/timme per liter minutventilation för patienter som hade den alternativa placeringen av Sedaconda ACD vid inspirationssidan. Dessa pumphastigheter resulterade i end-tidala isoflurankoncentrationer av i medeltal (SD) 0,35 % ($\pm 0,15$) för patienter med en förbestämd lätt/måttlig sedering och 0,49 % ($\pm 0,20$) för patienter med en förbestämd djup sedering.

Behov av opioider

Behovet av opioider var lägre i isoflurangruppen ($p=0,004$). Den genomsnittliga doshastigheten för opioider, omvandlad till intravenösa fentanylequivalerter, var 2,1 $\mu\text{g/kg/h}$ (95 % KI 1,3; 2,9) i isoflurangruppen jämfört med 4,6 $\mu\text{g/kg/h}$ (95 % KI 3,5; 5,6) i midazolamgruppen.

Tilläggsedering

Det genomsnittliga (SD) antalet bolusdoser av tilläggsedering som krävdes var 1,4 (3,1) i isoflurangruppen jämfört med 2,1 (3,9) i midazolamgruppen.

Toleransutveckling

Baserat på dosbehovet av isofluran och opioider över tid, fanns det ingen indikation på toleransutveckling under isofluransedering i upp till 48 timmar.

Tid till extubering

Median (IQR) tid till extubering efter avslutad sedering var signifikant kortare i isoflurangruppen än i midazolamgruppen, 0,75 (0,25; 1,50) respektive 1,09 (0,49, 5,50) timmar ($p=0,0107$).

Samtidiga sympatomimetika och incidens av ventrikulär arytm i SED001- och SED002-studierna:

I SED001-studien på vuxna patienter där mer än 80 % av patienterna i båda grupperna fick noradrenalin, inträffade ventrikulär arytm hos 1 av 150 patienter sederade med isofluran. I SED002-studien på pediatrika patienter 3 till 17 år gamla där 57 % av isofluranpatienterna fick noradrenalin och 21 % fick adrenalin fanns det inga fall av ventrikulär arytm bland 61 patienter sederade med isofluran. Se avsnitt 4.5.

Pediatrik population under 3 år

Det finns inga pediatrika effekt- eller säkerhetsdata från kontrollerade studier av barn under 3 år, men isofluran har använts som ett sedativum hos barn. Erfarenhet från flera mindre studier har rapporterats

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 hos väldigt unga barn 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. 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 och hjärn/blod-koefficienten är 1,6. Efter snabbt alveolärt upptag vid inhalation når blodburet isofluran olika organ, där hjärnan är det huvudsakliga målgorganet.

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 hepatiska 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.

I studier där råttor exponerades för isofluran kontinuerligt under 48 timmar eller upprepat under 6 timmar per dygn under 28 dagar noterades olika grader av histologiska förändringar i testiklarna. De histologiska förändringarna var tydligt på tillbakagång hos råttor som efter avslutad exponering för isofluran varit dosfria i 14 dagar. I hundar observerades inga histologiska förändringar i testiklar vare sig efter 48 timmars kontinuerlig exponering för isofluran eller efter upprepat exponering under 4 timmar per dygn i 28 dagar.

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 ml 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 gasevakueringsystem, 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
Svärdvägen 3A
182 33 Danderyd
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61474

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-09-10
Datum för förnyat godkännande: 2026-07-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-09