

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cedaconda® 100 % V/V Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isofluran 100 % V/V

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

Klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cedaconda wird angewendet zur Sedierung von mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten unter intensivmedizinischer Überwachung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cedaconda darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden das mit der Behandlung von mechanisch beatmeten Patienten, dem Applikationssystem Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device), sowie der Pharmakodynamik von Isofluran vertraut ist.

Isofluran darf nur angewendet werden, wenn eine angemessenen Anästhesie-Ausstattung vorhanden ist und es darf nur von Personen, die durch Training qualifiziert sind und Erfahrung im Umgang mit flüchtigen anästhetischen Gasen haben, verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Cedaconda darf nur über Sedaconda ACD verabreicht werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Isofluran-Sedierung nur mit Sedaconda ACD ermittelt wurde. Cedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit offenen Atemwegen angewendet werden.

Während der Sedierung, ist die klinische Beurteilung der Sedierungstiefe mit einer validierten klinischen Sedierungsskala, wie z. B. der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), zur Steuerung der Dosis zu verwenden. Medizinische Geräte zur Messung der abgegebenen und endtidalen Isofluran-Konzentration haben zur Verfügung zu stehen.

Das Vorfüllen und die Bolusgabe sind niemals manuell durchzuführen, siehe Gebrauchsanleitung, die Sedaconda ACD beiliegt.

Dosierung

Vorfüllen

Zur Einleitung der Behandlung muss die Wirkstoffleitung von Sedaconda ACD mit einem Volumen von 1,2 ml befüllt werden.

Anfangsdosis und Dosistitration

Die empfohlene initiale Spritzenpumpenrate beträgt 3 ml/h. Die Einstellung der Spritzenpumpenrate hat in Schritten von 0,5 – 1,0 ml/h zu erfolgen. Um die Sedierung schnell zu vertiefen, kann ein programmierter Bolus von 0,3 - 0,5 ml über die Pumpe gegeben werden. Üblicherweise können andere Sedativa abgesetzt werden, sobald die Behandlung mit Cedaconda begonnen hat.

Erhaltungsdosis

Die Spritzenpumpenrate für ein bestimmtes Sedierungsziel muss an das Atemminutenvolumen (AMV) des Patienten angepasst werden. Eine Erhöhung des AMV erfordert in der Regel eine Erhöhung der Laufrate, um die erforderlichen endtidalen Isofluran-Konzentrationen und die Sedierungstiefe aufrechtzuerhalten.

Ohne Anwendung anderer Sedativa, aber bei weiterer intravenöser Gabe von Opioiden, liegen die typischen Laufraten der Erhaltungsdosis bei ca. 0,4 ml/Std. pro Liter AMV, um einen RASS von -1 bis -4 zu erreichen, was einer Laufrate von ca. 3 ml/Std. für einen Patienten mit einem AMV von 7 l entspricht. Die Laufrate ist an das spezifische Sedierungsziel anzupassen, wobei das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten, ebenso wie eine begleitende Behandlung mit zentral wirkenden Sedativa zu berücksichtigen sind. Es können Laufraten von bis zu 14 ml/h erforderlich sein. Der Dosisbedarf erhöht sich normalerweise nicht im Laufe der Zeit, es sei denn, gleichzeitig angewendete zentral wirkende Sedativa werden während der Behandlung abgesetzt.

Die maximal empfohlene langfristige endtidale Isofluran-Konzentration während der Sedierung beträgt 1,0 %, obwohl kurzzeitig bis zu 1,5 % verabreicht werden können, wie z. B. bei kurzen Maßnahmen (z. B. Umlagerungen des Patienten), die eine etwas tiefere Sedierung erfordern. Bei kurzen Maßnahmen oder um die Sedierungstiefe schnell zu erhöhen, kann ein programmierter Bolus von 0,3 - 0,5 ml über die Pumpe gegeben werden.

Bei Eingriffen, die über die Atemwege erfolgen, wie z. B. bei der Bronchoskopie, kann die Anwendung anderer kurz wirksamer Sedativa erforderlich sein, um eine angemessene Sedierung aufrechtzuerhalten.

Klinische Evaluierung der Sedierungstiefe

In den ersten zwei Stunden oder bis die angestrebte Sedierungstiefe erreicht und stabil ist, werden häufige Bewertungen der Sedierungstiefe mit einer validierten Sedierungsskala empfohlen, um die Dosistitration zu steuern. Im Anschluss ist die Sedierungstiefe mindestens alle 4 Stunden zu überprüfen.

Während einer anhaltenden neuromuskulären Blockade kann die klinische Evaluierung der Sedierungstiefe nicht ohne Weiteres beurteilt werden. Bei diesen Patienten ist die endtidale Isofluran-Konzentration entscheidend.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Erwachsenen besteht eine Verbindung zwischen zunehmendem Alter und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Isofluran. Daher kann der erforderliche Dosisbedarf bei älteren Patienten geringer sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2. Isofluran ist bei Patienten mit Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer anderen vorbestehenden Lebererkrankung mit Vorsicht anzuwenden. (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cedaconda bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Gegenwärtig vorhandene Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann aber keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Cedaconda ist zur Inhalation bestimmt.

Cedaconda darf nur zusammen mit Sedaconda ACD angewendet und aus der Sedaconda Spritze abgegeben werden, die über den Sedaconda Fülladapter befüllt wurde. Sedaconda ACD ist ein modifizierter passiver Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher (HME) und fügt als solcher dem Atemkreislauf einen Totraum hinzu. Bei der Auswahl der geeigneten Sedaconda ACD-Größe ist der Ventilationsstatus des Patienten zu berücksichtigen, siehe die Gebrauchsanleitung, die Sedaconda ACD beiliegt.

Cedaconda muss bei der Anwendung Raumtemperatur aufweisen. Weitere Informationen zur Anwendung des Sedaconda Fülladapters siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cedaconda darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Isofluran oder anderen flüchtigen halogenierten Anästhetika.

Cedaconda darf ebenso nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter genetischer Disposition zu maligner Hyperthermie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie und Atemdepression können bei Erhöhung der Isofluran-Dosis und Vertiefung der Sedierung auftreten.

Die Anwendung von Isofluran bei hypovolämischen, hypotonen oder geschwächten Patienten wurde nicht näher untersucht. Die Anwendung von Isofluran hat daher bei solchen Patienten mit Vorsicht zu erfolgen. Bei diesen Patienten kann eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerem Schock, die nicht auf Vasopressoren ansprechen, ist äußerste Vorsicht geboten.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur kontinuierlichen Anwendung von Isofluran über mehr als 48 Stunden vor. Isofluran sollte nur dann länger als 48 Stunden verwendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Während der Sedierung mit Isofluran kann der intrakranielle Druck (ICP) leicht ansteigen, siehe Abschnitt 5.1. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist bei Anwendung von Isofluran Vorsicht geboten und der intrakranielle Druck ist bei diesen Patienten zu überwachen.

Maligne Hyperthermie

Bei genetisch dispositionierten Patienten kann die Sedierung mit Isofluran einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und einem klinischen Syndrom, bekannt als maligne Hyperthermie, führt. Dieses Syndrom beinhaltet unspezifische Symptome wie Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und

schwankenden Blutdruck. (Es ist zu beachten, dass viele dieser unspezifischen Symptome auch bei schwacher Narkose, akuter Hypoxie, Sepsis, etc. auftreten können.)

Ein erhöhter Metabolismus kann sich in einer erhöhten Körpertemperatur zeigen (früher oder später rapider Anstieg, aber normalerweise nicht das erste Zeichen eines gesteigerten Metabolismus). Der PCO_2 kann ansteigen, der PaO_2 und der pH-Wert können abfallen und es kann zu Hyperkaliämie und Grunddefiziten kommen. Die Behandlung beinhaltet das Absetzen des auslösenden Mittels (z. B. Isofluran), die intravenöse Verabreichung von Dantrolen-Natrium und weitere unterstützende Maßnahmen. Diese beinhalten energische Maßnahmen zum Absenken der Körpertemperatur, Unterstützung der Atmung und des Kreislaufs, soweit angezeigt, sowie eine Wiederherstellung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalts. (Konsultieren Sie die Fachinformation für die i.v. Verabreichung von Dantrolen-Natrium für zusätzliche Informationen über Patientenmanagement.) Im weiteren Verlauf kann ein Nierenversagen entstehen.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels assoziiert, der postoperativ zu Herzrhythmusstörungen und Tod bei Kindern geführt hat. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Duchenne-Muskeldystrophie, sind besonders gefährdet. In fast allen derartigen Fällen wurde Succinylcholin als Begleitmedikation eingesetzt. Bei diesen Patienten wurden auch signifikant erhöhte Serum-Kreatininkinasespiegel und in manchen Fällen auch Änderungen des Urins entsprechend einer Myoglobinurie festgestellt. Trotz der Ähnlichkeit mit maligner Hyperthermie wies keiner der Patienten Anzeichen oder Symptome von Muskelstarre oder hypermetabolischen Zuständen auf. Frühe und aggressive medizinische Intervention zur Behandlung der Hyperkaliämie und der resistenten Arrhythmie sowie anschließende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen wird empfohlen.

Allgemein

Isofluran kann zu Atemdepression führen, was durch eine narkotische Prämedikation oder andere Arzneimittel, die die Atemdepressionen fördern, noch erhöht wird (siehe Abschnitt 4.8).

Die Wirkung aller gebräuchlichen Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran signifikant verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist.

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia gravis kann eine Potenzierung der neuromuskulären Ermattung beobachtet werden. Isofluran ist bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Bei der Anwendung von Allgemeinanästhetika, einschließlich Isofluran, bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist es unabhängig vom verwendeten Anästhetikum wichtig, eine normale Hämodynamik aufrechtzuerhalten, um einer Myokardischämie vorzubeugen.

Es liegen Berichte über eine QT-Verlängerung, einhergehend mit Torsade-de-pointes-Tachykardie (in Ausnahmefällen fatal), vor. Isofluran ist daher bei Patienten mit einem Risiko für eine QT-Verlängerung mit Vorsicht anzuwenden.

Berichten zufolge kann Isofluran Leberschädigungen verursachen, die von einer leichten, vorübergehenden Erhöhung der Leberenzymwerte bis hin zu sehr seltenen Fällen von Lebernekrosen mit fatalem Ausgang reichen können. Es wurde berichtet, dass vorhergehender Kontakt mit halogenierten Anästhetika die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Leberschäden erhöht, besonders wenn der zeitliche Abstand kürzer als 3 Monate ist. Bei Zirrhosen, viraler Hepatitis oder anderen

vorbestehenden Lebererkrankungen können andere Sedierungsmethoden als Isofluran ausgewählt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, von denen abgeraten wird:

Nichtselektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer:

Risiko einer Krise während der Sedierung. Die Anwendung von Isofluran muss für 15 Tage nach der letzten Einnahme eines MAO-Hemmers vermieden werden.

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden dürfen:

Beta-Sympathomimetika wie Isoprenalin sowie Alpha- und Beta-Sympathomimetika wie Adrenalin und Noradrenalin:

Diese dürfen während einer Sedierung mit Isofluran wegen des Risikos schwerer ventrikulärer Arrhythmien nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie zu Isofluran vs. Propofol zur Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten, in der mehr als 80 % der Patienten in beiden Gruppen Noradrenalin erhielten, traten bei 1 von 150 mit Isofluran sedierten Patienten ventrikuläre Arrhythmien auf.

Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und ihre Derivate, Psychostimulantien, Appetitzügler, Ephedrin und seine Derivate):

Risiko einer Hypertonie. Die Anwendung von Isofluran soll nach der letztmaligen Einnahme von indirekt wirkenden Sympathomimetika idealerweise mehrere Tage vermieden werden.

Adrenalin bei subkutanen oder gingivalen Injektionen:

Es besteht das Risiko von gravierenden ventrikulären Arrhythmien als Folge einer gesteigerten Herzaktivität.

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die subkutane Infiltration von bis zu 0,25 mg (50 ml einer 1:200.000-Lösung) Adrenalin bei einem Erwachsenen von 70 kg in Abwesenheit einer koexistierenden myokardialen Hypoxie keine ventrikulären Arrhythmien auslöst.

Betarezeptorenblocker:

Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen können durch Betarezeptorenblocker beeinträchtigt werden.

Calciumantagonisten, insbesondere Dihydropyridin-Derivate:

Bei Patienten, die mit Calciumantagonisten behandelt werden, kann Isofluran eine ausgeprägte Hypotonie auslösen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten und Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran, ist aufgrund des Risikos von additiven negativen inotropen Effekten Vorsicht geboten.

Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa:

Da Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa in Zusammenhang mit Atemdepressionen stehen, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Isofluran Vorsicht geboten.

Muskelrelaxantien:

Die Wirkung aller gebräuchlichen Muskelrelaxantien wird durch Isofluran signifikant verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien am stärksten ist. Neostigmin hat eine antagonistische Wirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien, aber nicht auf die relaxierende Wirkung von Isofluran selbst.

Isoniazid:

Die Anwendung von Isofluran und Isoniazid kann zu einer Potenzierung der hepatotoxischen Effekte führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Isofluran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Isofluran hat eine relaxierende Wirkung auf den Uterus mit dem potenziellen Risiko einer Uterusblutung. Cedaconda sollte bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, ist bei Anwendung von Isofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität bei der Anwendung beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität, siehe Abschnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Nach einer Sedierung mit Isofluran darf der Patient mindestens 24 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen. Veränderungen im Verhalten und in der intellektuellen Leistungsfähigkeit können bis zu 6 Tage nach der Anwendung einer Isofluran als Anästhetikum anhalten. Dies muss in Betracht gezogen werden, wenn Patienten zu Ihren Tagesabläufen zurückkehren, die das Lenken von Kraftfahrzeugen und die Bedienung von schweren Maschinen beinhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isofluran aufgetreten sind, sind im Allgemeinen dosisabhängige Erweiterungen der pharmakologischen Effekte und beinhalten Atemdepression, Hypotonie und Arrhythmien. Zu den potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und Erkrankungen der Leber (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Bei der Anwendung von Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran, wurden Fälle von Herzstillstand beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten wurden nach folgender Kategorien klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 führt Nebenwirkungen auf, die im Rahmen der Postmarketing-Überwachung bei der Anwendung von inhaliertem Isofluran zur Allgemeinanästhesie berichtet wurden. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, daher sind die Häufigkeiten als „Nicht bekannt“ kategorisiert.

Tabelle 1 Zusammenfassung der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOK)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion ¹ Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt Nicht bekannt	Hyperkaliämie ² Erhöhter Blutzuckerspiegel
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Agitation Delirium Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt Nicht bekannt	Konvulsion Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit
Herzerkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Arrhythmie Bradykardie Herzstillstand Verlängerung der QT-Zeit im EKG Tachykardie Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Giemen ¹ Atemdepression ² Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Ileus Erbrechen Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Lebernekrose ² hepatozelluläre Verletzung ² Erhöhte Bilirubinwerte im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Gesichtsschwellung ¹ Kontaktdermatitis ¹ Hautausschlag ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt	Myoglobinurie Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt Nicht bekannt	Erhöhte Blut-Kreatininwerte Erniedrigter Blut-Harnstoff
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Maligne Hyperthermie ² Brustbeschwerden ¹ Schüttelfrost
Untersuchungen	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Erhöhte Leukozytenzahl ¹ Erhöhte Leberenzymwerte ² Erhöhte Fluoridwerte ¹ Abnormales EEG

	Nicht bekannt Nicht bekannt	Erniedrigte Blut- Cholesterinspiegel Erniedrigte alkalische Phosphatasewerte im Blut Erhöhter Kreatinphosphokinasespiegel im Blut
--	--------------------------------	---

¹Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

² Siehe Abschnitt 4.4

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cedaconda zur Sedierung bei mechanisch beatmeten Patienten unter Verwendung des Applikationssystems Sedaconda ACD wurden in einer randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen klinischen Studie, SED001, untersucht. Eingeschlossen wurde eine gemischte Kohorte von chirurgischen und medizinischen Patienten, die mechanisch beatmet und sediert werden mussten. Die Patienten wurden auf Isofluran (n=150) oder Propofol (n=151) als alleiniges Sedativum für bis zu 48±6 Stunden oder bis zur Extubation randomisiert. Tabelle 2 zeigt die in dieser Studie berichtete Häufigkeit von Nebenwirkungen für Patienten, die mit Cedaconda sediert wurden.

Tabelle 2. Häufigkeit von Nebenwirkungen während der Sedierung mit Cedaconda (n=150) in Studie SED001 unter Ausschluss von Nebenwirkungen, die nur von einem einzelnen Patienten berichtet wurden

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Herzerkrankungen Tachykardie Sinus-Tachykardie	Häufig Häufig
Psychiatrische Erkrankungen Delirium Agitation	Häufig Häufig
Gefäßerkrankungen Hypotonie	Häufig
Untersuchungen Erhöhter Kreatinphosphokinasespiegel im Blut	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit Erbrechen	Häufig Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Postoperatives Delirium	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leukozytenzahl

Ein vorübergehender Anstieg der Leukozytenzahl wurde auch ohne chirurgischen Eingriff beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, Giemen, Brustbeschwerden, Gesichtsschwellungen oder anaphylaktische Reaktionen) berichtet, insbesondere in Zusammenhang mit berufsbedingter Langzeitexposition von Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden durch klinische Tests

bestätigt (z. B. durch Methacholin challenge). Die Ätiologie der unter der Einwirkung von Inhalationsanästhetika beobachteten anaphylaktischen Reaktionen ist jedoch unklar, bedingt durch den verzerrenden Effekt, da gleichzeitig mehrere Arzneimittel verabreicht werden, von denen viele bekanntermaßen solche Reaktionen hervorrufen können.

Anorganisches Fluorid im Serum

Während und nach der Isofluran-Sedierung können leicht erhöhte Konzentrationen von anorganischem Fluorid im Serum auftreten, die durch geringen biologischen Abbau des Arzneimittels bedingt sind.

Es liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass die beobachteten Serumfluoridkonzentrationen eine Nierenschädigung hervorrufen (durchschnittlich 25 µmol/l nach 48 Stunden Isofluran-Sedierung in einer Studie, in Übereinstimmung mit anderen Studien ähnlicher oder längerer Exposition).

Besondere Patientengruppen

Neuromuskuläre Erkrankungen

Die Verwendung von inhalativen Anästhetika steht in Verbindung mit seltenen Fällen von erhöhten Kaliumspiegeln im Serum, welche bei Kindern und Jugendlichen zu Arrhythmien und Todesfällen während der postoperativen Periode geführt haben. Patienten mit latenten oder manifesten neuromuskulären Erkrankungen, besonders mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen besonders anfällig zu sein (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten werden normalerweise geringere Isofluran-Konzentrationen benötigt, um die Sedierung aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Verwendung von inhalativen Anästhetika steht in Verbindung zu seltenen Fällen von erhöhten Kaliumspiegeln im Serum, welche bei Kindern und Jugendlichen zu Arrhythmien und Todesfällen während der postoperativen Periode geführt haben (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Höhere Isofluran-Konzentrationen können zu Hypotonie und Atemdepression führen. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Atmung wird daher empfohlen. Bei einer hohen Überdosierung sorgt das Entfernen von Sedaconda ACD für die schnellste Elimination. In weniger schweren Fällen wird die Spritzenpumpe ausgeschaltet, bis die Isofluran-Konzentration abgefallen ist. Gegebenenfalls sind unterstützende Maßnahmen erforderlich, um Hypotonie und Atemdepression, die durch eine übermäßige tiefe Sedierung entstehen können, entgegenzuwirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Allgemeinanästhetika, halogenierte Kohlenwasserstoffe; ATC-Code: N01AB06

Wirkmechanismus

Isofluran hat sedierende und anästhesierende Eigenschaften. Obwohl der genaue Mechanismus für die anästhetische Wirkung nicht vollständig verstanden ist, wird allgemein angenommen, dass flüchtige Anästhetika die neuronale Funktion durch Modulation der exzitatorischen und inhibitorischen synaptischen Übertragung verändern. Es wird angenommen, dass die anästhetische Wirkung von Isofluran durch mehrere Mechanismen vermittelt wird, einschließlich agonistischer Effekte auf Neurotransmitter-gesteuerte Ionenkanäle wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA)- und Glycinrezeptoren und antagonistischer Effekte auf die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren im zentralen Nervensystem, um Amnesie und Sedierung zu erzeugen. Flüchtige Anästhetika haben im Allgemeinen auch Wirkorte im Rückenmark, die zur Entspannung der Skelettmuskulatur und zur Hemmung der afferenten nozizeptiven Signalübertragung beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei mechanisch beatmeten Patienten induziert Isofluran dosisabhängig eine zunehmende Tiefe der Sedierung bei endtidalen Konzentrationen von ca. 0,2 % bis 1,0 %.

Isofluran hat eine geringe Löslichkeit (der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient beträgt 1,4), was ein schnelles und vorhersehbares Einsetzen der Sedierung und Erholen von der Sedierung ermöglicht. Die Rückkehr der Wachheit als Zeit bis zur Rückkehr zu RASS ≥ 0 (ruhig und wach) und die kognitive Erholung, bewertet als die Fähigkeit, verbale Befehle zu befolgen, tritt typischerweise zwischen 10 und 60 Minuten nach Ende der Isofluran-Anwendung ein.

Der Blutdruck sinkt in direktem Zusammenhang mit erhöhten Isofluran-Konzentrationen, in erster Linie aufgrund der peripheren Vasodilatation, siehe Abschnitt 4.4.

Isofluran in einer endtidalen Konzentrationen von 0,6 % und höher induziert eine Bronchodilatation durch Reduktion des Tonus der glatten Muskulatur der Atemwege bei Patienten, die refraktär gegenüber β -Agonisten sind. Der Mechanismus könnte über Stickstoffmonoxid und Prostaglandine laufen, die vom Endothel freigesetzt werden.

Antiepileptische Wirkungen wurden bei endtidalen Konzentrationen von etwa 0,8 - 0,9 % beobachtet.

Isofluran hat eine zerebrale vasodilatatorische Wirkung, siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cedaconda zur Sedierung bei mechanisch beatmeten Patienten unter Verwendung des Applikationssystems Sedaconda ACD wurden in einer randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen klinischen Studie, SED001, untersucht. Eingeschlossen wurde eine gemischte Kohorte chirurgischer und medizinischer Patienten mit einem mittleren (SD) Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) von 43,1 ($\pm 17,7$), die mechanisch beatmet und mit einem Ziel-RASS von -1 bis -4 sediert werden mussten. Die Patienten wurden randomisiert auf Isofluran (n=150) oder Propofol (n=151) als alleinige Sedativa für bis zu 48 ± 6 Stunden oder bis zur Extubation, je nachdem, was zuerst eintrat. IV-Opiode wurden nach Bedarf gemäß der Behavioural Pain Scale (BPS) angewendet. Patienten, die nach 48 ± 6 Stunden noch intubiert waren, wurden auf die Standardbehandlung umgestellt.

Wirksamkeitsendpunkte

Wirksamkeit der Sedierung in Studie SED001

Cedaconda war Propofol in Bezug auf den Zeitanteil der Zielsedierungstiefe (RASS -1 bis -4) nicht unterlegen (Unterschied des proportionalen Anteils Isofluran versus Propofol -0,452 %, 95 % CI -2,996 bis 2,093). Die Patienten erreichten sowohl bei Isofluran als auch bei Propofol in über 90 % der Zeit die angestrebte Sedierungstiefe. Der mittlere RASS-Score am Tag 1 und Tag 2 der jeweiligen Behandlung war vergleichbar. Bei den mit Isofluran behandelten Patienten lag die mittlere (SD) Laufrate bei 0,4 ($\pm 0,2$) ml/Stunde pro l Atemminutenvolumen. Daraus ergab sich eine mittlere (SD) endtidale Isofluran-Konzentration von 0,45 ($\pm 0,2$) %.

Emergenz und Zeit bis zur Extubation

Bei SED001 betrug die mediane (IQR) Zeit bis zur Emergenz und eines Erreichens von RASS ≥ 0 (wach und ruhig) nach Beendigung der Sedierung nach 48 Std: 20 (10, 30) Minuten in der Isofluran-Gruppe und 30 (11; 120) Minuten in der Propofol-Gruppe.

Die Zeit bis zur Extubation war bei der Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen kurz. Die Patienten in der Isofluran-Gruppe hatten eine mediane (IQR) Zeit bis zur Extubation von 30 (10, 136) Minuten und die Patienten in der Propofol-Gruppe hatten eine mediane (IQR) Zeit bis zur Extubation von 40 (18, 125) Minuten. Innerhalb von zwei Stunden waren etwa 75 % aller Patienten extubiert.

Bedarf an Opioiden und BPS-Scores in SED001

Mehr als 98 % der Patienten erhielten während der Studiensedierung eine Analgesie mit Opioiden, wobei die Mehrheit Sufentanil erhielt. Der Bedarf an Opioiden war in der Isofluran-Gruppe im Vergleich zur Propofol-Gruppe für die gesamte Sedierungsdauer signifikant niedriger, $p=0,004$. Die mittleren BPS-Scores blieben niedrig und waren zwischen den beiden Behandlungsarmen mit einem Median von 3,1 in jeder Gruppe vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pädiatrischen Wirksamkeitsdaten aus kontrollierten Studien vor, aber Isofluran wurde als Sedativum bei Kindern eingesetzt. In mehreren kleinen Studien wurden für die Sedierung ähnliche Dosen wie in Studien an Erwachsenen verwendet: die endtidale Isofluran-Konzentration betrug zwischen 0,3 % und 0,9 %.

In mehreren Studien wurden reversible neurologische Funktionsstörungen bei Kindern beobachtet, vor allem bei einer Sedierung mit Isofluran über >24 Stunden. Neurologische Funktionsstörungen wurden im Allgemeinen bei einer Isofluran-Sedierung von 12 Stunden oder weniger nicht beobachtet. Als neurologische Symptome wurden Ataxie, Agitation, nicht zielgerichtete Bewegungen, Halluzinationen und Verwirrtheit berichtet, die bis zu 72 Stunden andauerten. In einer Studie hatten alle Patienten, die neurologische Funktionsstörungen aufwiesen, mindestens 70 MAK-Stunden Isofluran erhalten. Die Symptome verschwanden innerhalb von 2 Stunden nach Absetzen des Isoflurans und sprachen auf eine pharmakologische Behandlung für Opioid-Entzug an.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cedaconda eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Im Allgemeinen hängt die Aufnahme von flüchtigen Anästhetika von ihrer Löslichkeit, dem Herzzeitvolumen des Patienten und den alveolären zu venösen Partialdrücken ab. Die Aufnahme in die Alveolen erfolgt schnell nach der Inhalation von Isofluran.

Verteilung

Isofluran ist stark lipophil und passiert biologische Membranen schnell. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient beträgt 1,4 und der Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient 1,6. Nach der schnellen alveolären Aufnahme bei der Inhalation erreicht das im Blut befindliche Isofluran verschiedene Organe, wobei das Gehirn das Hauptzielorgan ist.

Biotransformation

Isofluran unterliegt beim Menschen einer minimalen Biotransformation. Weniger als 0,2 % des absorbierten Isoflurans wird als inaktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden. Der Metabolismus wird durch CYP2E1 vermittelt und beginnt mit einer Oxidation, die zur Bildung von Trifluoressigsäure (TFA) und Difluormethanol führt. Difluormethanol wird weiter zu Fluoridionen metabolisiert. Der durchschnittliche Serumspiegel von anorganischem Fluorid bei Patienten, bei denen Isofluran zur Sedierung bis zu 48 Stunden angewendet wurde, liegt zwischen 20 und 25 µmol/l. Es wurden keine Anzeichen einer Nierenschädigung nach Isofluran-Anwendung berichtet.

Elimination

Die Elimination von Isofluran erfolgt fast ausschließlich in unveränderter Form über die Atemwege. Im Durchschnitt werden 95 % des Isoflurans über diesen Weg ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Da die renale Ausscheidung von Isofluran jedoch minimal ist, sind keine Auswirkungen auf die Isofluran-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Da der Metabolismus von Isofluran jedoch minimal ist, sind keine Auswirkungen auf die Isofluran-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Veröffentlichte tierexperimentelle Studien (einschließlich an Primaten) mit Dosierungen, die zu einer leichten bis mäßigen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese einen Zellverlust in dem sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der mit langfristigen kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Bedeutung dieser nicht klinischen Befunde ist nicht bekannt.

Die Auswirkungen auf die Fertilität wurden an männlichen und weiblichen Ratten untersucht, die vor der Paarung anästhetischen Konzentrationen von Isofluran ausgesetzt wurden. Isofluran hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Untersuchungen an weiblichen Mäusen, die vor und während der Trächtigkeit mit Isofluran exponiert wurden, und an männlichen Mäusen, die während der Spermatogenese und während der Paarung mit Isofluran exponiert wurden, zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach dem Anbringen des Sedaconda Fülladapters: 14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Typ III zu nominal 100 ml oder 250 ml mit schwarzem Schraubverschluss und Polyethylenkonus.

Packungsgrößen:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Sedaconda Fülladapter

Entfernen Sie die Schutzkappe der Cedaconda Flasche und schrauben Sie den Sedaconda Fülladapter wie in der dem Fülladapter beiliegenden Gebrauchsanweisung beschrieben auf.

Sobald der Fülladapter und die dazugehörige Schutzkappe an der Flasche angebracht sind, ersetzen diese die Kappe. Setzen Sie die Schutzkappe des Adapters zwischen den Anwendungen auf den Adapter.

Restgaselimination und Arbeitssicherheit

Vorkehrungen sind zu treffen, um ein Verschütten und eine Raumluftkontamination während der Anwendung von Cedaconda zu vermeiden. Zu diesen Vorsichtsmaßnahmen gehören eine angemessene allgemeine Belüftung des Intensivbereiches, die Verwendung eines optimalen Restgaseliminationssystems, Arbeitsvorschriften zur Minimierung von Leckagen und Gasaustritten während der Anwendung von Cedaconda, sowie die routinemäßige Wartung der verwendeten Geräte und Materialien zur Minimierung von Leckagen. Solche Vorsichtsmaßnahmen haben sich als wirksam erwiesen, um die Exposition am Arbeitsplatz auf einem niedrigen Niveau zu halten.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sedana Medical AB
Vendevägen 89
182 32 Danderyd
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140818

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.09.2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.