

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sedaconda 100% V/V vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isofluraan 100% V/V

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp

Heldere en kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sedaconda is geïndiceerd voor de sedatie van mechanisch beademde volwassen en pediatrische patiënten vanaf 3 jaar op de intensive care afdeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sedaconda mag alleen worden toegediend door medisch personeel dat vertrouwd is met het omgaan met mechanisch beademde patiënten, het toedieningsapparaat Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device) en de farmacodynamiek van isofluraan.

Isofluraan dient alleen toegediend te worden in een voldoende uitgeruste omgeving door personeel dat getraind is in de omgang met volatiele anaesthetische middelen (zie rubriek 6.6).

Sedaconda mag alleen worden toegediend via het Sedaconda ACD-toedieningssysteem aangezien de werking en veiligheid van geïnhaleerd isofluraan enkel is vastgesteld bij het Sedaconda ACD systeem. Sedaconda mag alleen worden gebruikt bij geïntubeerde patiënten of patiënten met een tracheostoma met een beschermde luchtweg.

De dosering tijdens sedatie dient plaats te vinden aan de hand van klinische beoordeling van de sedatiediepte met een gevalideerde klinische sedatieschaal, zoals de Richmond agitatie- en sedatieschaal (RASS) of de Comfort Behavior (COMFORT-B) schaal. Het is noodzakelijk om de toegediende en de “end-tidal” concentraties van isofluraan regelmatig te controleren om de “end-tidal” concentraties binnen de limieten te houden die worden vermeld in de rubriek ‘Dosering’ hieronder.

Priming en bolusdoseringen mogen nooit handmatig worden uitgevoerd. Raadpleeg de met de Sedaconda ACD meegeleverde gebruiksaanwijzing.

Dosering

Priming

Bij start van de behandeling wordt de anestheticumlijn van de Sedaconda ACD geprimed met een volume van 1,2 ml.

Volwassenen:

Startdosering en dosistitratie

De aanbevolen startsnelheid van de spuitpomp is 3 ml/uur. De pompsnelheid dient met stappen van 0,5-1,0 ml/uur te worden aangepast. Om de sedatie snel te verdiepen kan via de pomp een geprogrammeerde bolus van 0,3-0,5 ml worden gegeven. Normaal gesproken kunnen andere sedativa worden gestopt zodra de behandeling met Sedaconda is begonnen.

Onderhoudsdosering

De pompsnelheid voor een bepaald sedatiedoel moet worden aangepast aan het ademminuutvolume (AMV) van de patiënt. Een toename van het AMV vereist gewoonlijk een toename van de pompsnelheid om de vereiste 'end-tidal'-concentraties van isofluraan en het sedatieniveau te behouden.

In afwezigheid van andere sedativa maar met continue intraveneuze toediening van opioïden zijn gebruikelijke pompsnelheden voor onderhoud van een sedatie van RASS -1 tot -4 ongeveer 0,4 ml/uur per liter AMV, wat overeenkomt met een pompsnelheid van ongeveer 3 ml/uur voor een patiënt met een AMV van 7 l.

Pediatrische patiënten van 3 tot en met 17 jaar:

Startdosering en dosistitratie

De aanbevolen startsnelheid van de spuitpomp is 2 ml/uur. De pompsnelheid dient met stappen van 0,5-1,0 ml/uur te worden aangepast. Om de sedatie snel te verdiepen kan via de pomp een geprogrammeerde bolus van 0,2-0,3 ml worden gegeven. Normaal gesproken kunnen andere sedativa worden gestopt zodra de behandeling met Sedaconda is begonnen.

Onderhoudsdosis voor de standaard Sedaconda ACD-plaatsing

In afwezigheid van andere sedativa maar met continue intraveneuze toediening van opioïden zijn gebruikelijke pompsnelheden voor standaard Sedaconda ACD-plaatsing op het Y-stuk ongeveer 0,35 ml/uur per liter AMV, wat overeenkomt met een pompsnelheid van ongeveer 1,4 ml/uur voor een patiënt met een AMV van 4 l.

Onderhoudsdosis voor de alternatieve Sedaconda ACD-plaatsing

In afwezigheid van andere sedativa maar met continue intraveneuze toediening van opioïden zijn gebruikelijke pompsnelheden voor alternatieve Sedaconda ACD-plaatsing plaatsing aan de inademieszijde ongeveer 1,5 ml/uur per liter AMV, wat overeenkomt met een pompsnelheid van ongeveer 6 ml/uur voor een patiënt met een AMV van 4 l.

Langdurig gebruik

Er is beperkte ervaring in continu gebruik van isofluraan langer dan 48 uur. Isofluraan dient alleen langer dan 48 uur gebruikt te worden indien het voordeel opweegt ten opzichte van het potentiële risico. Bij jongere kinderen moet speciale aandacht worden besteed aan reversibele neurologische symptomen na langdurig gebruik, zie rubriek 5.1.

Andere overwegingen:

De pompsnelheid dient te worden aangepast aan het specifieke sedatiedoel, waarbij rekening moet worden gehouden met de leeftijd en medische conditie van de patiënt, evenals gelijktijdig gebruikte, centraal werkende sedativa. Pompsnelheden tot 14 ml/uur kunnen nodig zijn. Normaal gesproken neemt de dosisbehoefte niet toe in de loop van de tijd, tenzij gelijktijdige, centraal werkende sedativa worden gestopt tijdens de behandeling.

De aanbevolen maximale 'end-tidal' isofluraan concentratie voor langdurige sedatie is 1,0%, hoewel korte perioden van 1,5% kunnen worden toegepast, bijvoorbeeld tijdens korte verrichtingen (zoals patiënt herpositionering) die een iets diepere sedatie vereisen. Voor korte verrichtingen of om de sedatie snel te verdiepen, kan een geprogrammeerde bolus van 0,3-0,5 ml voor volwassenen en 0,2-0,3 ml voor pediatriese patiënten worden gegeven via de pomp.

Tijdens verrichtingen waarbij de instrumentatie van de luchtweg betrokken is, zoals bronchoscopie, kunnen andere kortwerkende sedativa nodig zijn om adequate sedatie te behouden.

Klinische evaluatie van het sedatieniveau

Als leidraad voor de dosistitratie worden regelmatige beoordelingen van het sedatieniveau aan de hand van een gevalideerde sedatieschaal aangeraden, gedurende de eerste 2 uur of tot de gewenste sedatiediepte bereikt en stabiel is. Daarna dient de sedatiediepte minimaal eenmaal per 4 uur beoordeeld te worden.

Bij een continue neuromusculaire blokkade kan de sedatiediepte niet gemakkelijk klinisch worden beoordeeld. Bij deze patiënten is de ‘end-tidal’-concentratie van isofluraan informatief.

Speciale populaties

Ouderen

Bij volwassenen wordt een hogere leeftijd in verband gebracht met een hogere gevoeligheid voor isofluraan. De dosisbehoefte kan daarom bij oudere patiënten lager zijn.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie, zie rubriek 5.2.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie, zie rubriek 5.2. Isofluraan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met levercirrose, virale hepatitis of een andere reeds bestaande leverziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Sedaconda mag niet worden gebruikt bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar, omdat de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie niet zijn vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Algemeen:

Sedaconda is voor inhalatie gebruik

Sedaconda mag alleen worden toegediend via de Sedaconda ACD, met de Sedaconda-spuit, gevuld met behulp van de speciale Sedaconda-vuladapter. De Sedaconda ACD is een gemodificeerde passieve warmte- en vochtwisselaar (HME) en dient als zodanig dode ruimte toe aan het ademhalingscircuit. De ventilatoire status van de patiënt dient in overweging genomen te worden bij de keuze van de Sedaconda ACD maat, zie de met de Sedaconda ACD meegeleverde gebruiksaanwijzing.

Sedaconda moet op kamertemperatuur worden gebruikt. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie over gebruik van de Sedaconda vuladapter.

Pediatrische patiënten van 3 tot en met 17 jaar:

Voor patiënten met ademvolumes van >200 ml kan normaal gesproken de standaardplaatsing van de Sedaconda ACD-S op het Y-stuk van het beademingscircuit worden gebruikt. Voor patiënten met ademvolumes van 30-200 ml, die de extra dode ruimte van de Sedaconda ACD-S niet kunnen verdragen, of die actieve bevochtiging nodig hebben, zou de Sedaconda ACD op de alternatieve plaatsing aan de inspiratiezijde van het beademingsapparaat moeten worden bevestigd. Voor meer informatie over plaatsing aan de inspiratiezijde raadpleegt u de gebruiksaanwijzing voor de Sedaconda ACD. In tegenstelling tot de standaardplaatsing maakt de plaatsing aan de inspiratiezijde alleen gebruik van de verdamperfunctie van de Sedaconda ACD. Bij deze plaatsing is er geen reflectie van isofluraan, warmte of vocht en daarom is actieve bevochtiging vereist, aangesloten tussen de Sedaconda ACD en de endotracheale tube.

4.3 Contra-indicaties

Sedaconda is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor isofluraan of andere gehalogeneerde volatiele anesthesische middelen.

Het is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende of vermoede genetische aanleg voor maligne hyperthermie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie en ademhalingsdepressie kunnen optreden als de dosis isofluraan wordt verhoogd en de sedatie wordt verdiept. Omgekeerd kan milde of matige hypertensie optreden bij het verlagen van de dosis of het beëindigen van de behandeling met isofluraan, vooral bij gelijktijdig gebruik van vasoactieve geneesmiddelen. Bij patiënten die de overgang maken van intraveneuze sedatie naar isofluraansedatie kan kort na het begin van de isofluraantoediening voorbijgaande hypotensie optreden die verband kan houden met de 'end-tidal' concentratie van isofluraan, zie rubriek 4.8.

Gebruik van isofluraan bij hypovolemische, hypotensieve en verzwakte patiënten is niet uitgebreid onderzocht. Toediening van isofluraan aan zulke patiënten moet voorzichtig gebeuren. Een lagere dosis kan worden overwogen. Uiterste voorzichtigheid dient te worden toegepast bij patiënten met ernstige shock die niet reageren op bloeddruk verhogende middelen.

Er is beperkte ervaring in continu gebruik van isofluraan langer dan 48 uur. Isofluraan dient alleen langer dan 48 uur gebruikt te worden indien het voordeel opweegt ten opzichte van het potentiële risico. Bij jongere kinderen moet speciale aandacht worden besteed aan reversibele neurologische symptomen na langdurig gebruik, zie rubriek 5.1.

Tijdens sedatie met isofluraan kan de intracraniale druk (ICP) iets stijgen, zie rubriek 5.1. Toediening van isofluraan aan patiënten met een verhoogde ICP moet voorzichtig gebeuren. De ICP moet worden bewaakt bij deze patiënten, of een andere vorm van sedatie moet worden overwogen.

Maligne hyperthermie

Bij gevoelige patiënten kan sedatie met isofluraan een hypermetabole toestand van de skeletspieren veroorzaken. Dit leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinische syndroom maligne hyperthermie. Niet-specifieke kenmerken van dit syndroom zijn spierstijfheid, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en instabiele bloeddruk. (Daarbij moet worden opgemerkt dat veel van deze niet-specifieke symptomen ook kunnen optreden bij lichte anesthesie, acute hypoxie, sepsis, etc.) Bij een verhoging van het metabolisme in het algemeen kan een verhoogde temperatuur worden gezien (die snel kan stijgen, vroeg of laat in de casus, maar meestal niet het eerste teken van een verhoogd metabolisme is). De $p\text{CO}_2$ (partiële koolzuurspanning) kan stijgen en de PaO_2 (arteriële zuurstofspanning) en de pH kunnen dalen, en hyperkaliëmie en een basetekort kunnen optreden. De behandeling omvat stopzetten van de trigger (bijv. isofluraan), intraveneuze toediening van dantroleennatrium en toepassen van ondersteunende therapie. Onder dergelijke therapie vallen krachtige maatregelen om de lichaamstemperatuur terug te brengen naar normaal, ondersteuning van ademhaling en circulatie waar nodig en beheersing van verstoringen van het elektrolyten- en/of zuur-base-evenwicht. (Raadpleeg de productinformatie van intraveneus dantroleennatrium voor aanvullende informatie over de behandeling van de patiënt.) Later kan nierfalen optreden.

Hyperkaliëmie

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrische patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en de dood. Patiënten met een sluimerende of actieve neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine

hing in de meeste, maar niet alle, gevallen hiermee samen. Bij deze patiënten trad ook een aanzienlijke verhoging van de serumcreatinekinasespiegel op, en in sommige gevallen veranderingen in de urine overeenkomend met myoglobininurie. Ondanks de gelijkenis in kenmerken met maligne hyperthermie vertoonden geen van deze patiënten tekenen of symptomen van stijfheid of hypermetabole toestand van de spieren. Snelle en krachtige behandeling van hyperkaliëmie en aritmie wordt aanbevolen, net zoals vervolgonderzoek van de patiënt op aanwezigheid van een latente neuromusculaire aandoening.

Algemeen

Isofluraan kan ademhalingsdepressie veroorzaken, die kan worden verergerd door narcotiserende premedicatie of andere geneesmiddelen die ademhalingsdepressie teweegbrengen, zie rubriek 4.8.

Isofluraan versterkt de werking van alle algemeen gebruikte spierverslappers aanzienlijk, het meest die van niet-depolariserende spierverslappers.

Een verergering van neuromusculaire vermoeidheid kan worden gezien bij patiënten met een neuromusculaire ziekte, zoals myasthenia gravis. Isofluraan moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Bij patiënten met mitochondriale aandoeningen dienen algemene anesthetica, waaronder isofluraan, met voorzichtigheid te worden toegediend.

Instandhouding van de normale hemodynamiek is belangrijk ter voorkoming van myocardische bij patiënten met coronaire aandoeningen.

Er zijn gevallen van QT-verlenging beschreven, gepaard gaand met torsade de pointes (in zeldzame gevallen fataal). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van isofluraan aan patiënten met een risico op QT-verlenging.

Uit meldingen blijkt dat isofluraan leverschade kan veroorzaken, variërend van lichte, voorbijgaande toenames van leverenzymen tot zeldzame gevallen van fatale levernecrose. Er is gemeld dat eerdere blootstelling aan gehalogeneerde koolwaterstof-anesthetica de kans op leverschade kan verhogen, vooral als dit minder dan 3 maanden geleden was. Levercirrose, virale hepatitis of een andere reeds bestaande leveraandoening kunnen een reden zijn om te kiezen voor een andere vorm van sedatie dan isofluraan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die worden afgeraden

Niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers):

Er bestaat een risico op een kritieke situatie tijdens de sedatie. Het gebruik van isofluraan dient te worden vermeden gedurende 15 dagen na de laatste inname van een MAO-remmer.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen

Bèta-sympathicomimetische geneesmiddelen zoals isoprenaline en alfa- en bèta-sympathicomimetische geneesmiddelen zoals adrenaline en noradrenaline:

Deze moeten met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens sedatie met isofluraan, vanwege een risico op ventriculaire aritmie, zie rubriek 5.1.

Indirect werkende sympathicomimetica (amfetamine en derivaten, psychostimulantia, eetlustremmers, efedrine en derivaten):

Er bestaat een risico op hypertensie. De eerste paar dagen na de laatste inname van een indirect werkend sympathicomimeticum kan het gebruik van isofluraan beter worden vermeden.

Adrenaline, als subcutane of gingivale injecties:

Er bestaat een risico op ernstige ventriculaire aritmie als gevolg van een versnelde hartslag. Beperkte gegevens suggereren dat subcutane infiltratie van maximaal 0,25 mg (50 ml van een oplossing van 1:200.000) adrenaline bij een volwassene van 70 kg geen ventriculaire aritmie veroorzaakt, bij afwezigheid van gelijktijdige myocardiale hypoxie.

Bètablokkers:

Bètablokkers kunnen cardiovasculaire compensatiemechanismen belemmeren.

Calciumantagonisten, met name dihydropyridinederivaten:

Isofluraan kan leiden tot ernstige hypotensie bij patiënten die worden behandeld met calciumantagonisten. Voorzichtigheid is geboden wanneer calciumantagonisten gelijktijdig met inhalatie-anesthetica, waaronder isofluraan, worden gebruikt, vanwege de kans op een additief negatief inotrop effect.

Opioiden, benzodiazepinen en andere sedatieve geneesmiddelen:

Opioiden, benzodiazepinen en andere sedatieve geneesmiddelen worden in verband gebracht met ademhalingsdepressie en daarom is voorzichtigheid geboden als ze gelijktijdig met isofluraan worden gegeven.

Spierverslappers:

Isofluraan versterkt de werking van alle algemeen gebruikte spierverslappers aanzienlijk, het meest die van niet-depolariserende geneesmiddelen. Neostigmine antagoneert de werking van niet-depolariserende spierverslappers, maar heeft geen invloed op de spierverslappende werking van isofluraan zelf.

Isoniazide:

Gelijktijdig gebruik van isofluraan en isoniazide kan leiden tot hepatotoxische effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van isofluraan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Isofluraan heeft een verslappend effect op de uterus met als gevolg een potentieel risico op uterusbloeding. Sedaconda dient niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen behalve wanneer absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is onbekend of isofluraan of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat veel actieve stoffen in de moedermelk overgaan, moet isofluraan met voorzichtigheid worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect op de vruchtbaarheid bij mensen beschikbaar. Uit dieronderzoek zijn geen effecten gebleken op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. De patiënt mag niet autorijden en geen machines bedienen gedurende minimaal 24 uur na sedatie met isofluraan. Veranderingen in gedrag en intellectuele functie kunnen aanhouden tot 6 dagen na gebruik van isofluraan als anestheticum. Hiermee moet rekening worden gehouden als patiënten hun dagelijkse activiteiten hervatten, waaronder autorijden en het bedienen van zware machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij gebruik van isofluraan zijn over het algemeen dosisafhankelijke, farmaco-fysiologische bijwerkingen waaronder ademhalingsdepressie, hypotensie en aritmie. Mogelijke ernstige bijwerkingen omvatten maligne hyperthermie, anafylactische reacties en negatieve effecten op de lever (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Hartstilstand is waargenomen bij gebruik van algemene inhalatie-anesthetica inclusief isofluraan.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die zijn gemeld bij postmarketinggebruik van toediening van geïnhaleerd isofluraan voor algemene anaesthesie. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en is daarom 'niet bekend'.

Tabel 1. Samenvatting van de meest voorkomende bijwerkingen

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend Niet bekend	Anafylactische reactie ¹ Overgevoeligheid ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend Niet bekend	Hyperkaliëmie ² Bloedglucose verhoogd
Psychische stoornissen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Agitatie Delirium Stemmingsverandering
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend Niet bekend	Convulsies Mentale stoornis
Hartaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Aritmie Bradycardie Hartstilstand Verlengd QT-interval Tachycardie Torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie ²
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Bronchospasme Dyspneu ¹ Piepende ademhaling ¹ Ademhalingsdepressie ² Laryngospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Ileus Braken Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Levernecrose ² Hepatocellulaire schade ² Bloedbilirubine verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Zwelling van het gezicht ¹ Contacteczeem ¹ Huiduitslag ¹
Skeletspier stelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend Niet bekend	Myoglobinurie Rhabdomyolyse

Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend Niet bekend	Bloedcreatinine verhoogd Bloedureum verlaagd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Maligne hyperthermie ² Ongemakkelijk gevoel op de borst ¹ Koude rillingen
Onderzoeken	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Wittebloedceltelling verhoogd ¹ Leverenzymwaarden verhoogd ² Fluoridespiegel verhoogd ¹ Elektro-encefalogram afwijkend Bloedcholesterol verlaagd Alkalische fosfatase in het bloed verlaagd Creatinefosfokinase in het bloed verhoogd

¹ Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Zie rubriek 4.4

De werking en veiligheid van Sedaconda bij sedatie van mechanisch geventileerde volwassen patiënten die het toedieningssysteem Sedaconda ACD gebruikten, werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open, multicentrisch klinisch onderzoek, SED001. Patiënten werden gerandomiseerd naar isofluraan (n=150) of propofol (n=151) als de enige sedativa gedurende 48±6 uur of tot extubatie. Tabel 2 geeft de gerapporteerde frequentie van bijwerkingen weer in dit onderzoek bij patiënten die gesedeerd werden met Sedaconda.

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen tijdens sedatie met Sedaconda (n=150) in het onderzoek SED001 uitgezonderd gebeurtenissen gerapporteerd bij een enkele patiënt.

Stelsel Orgaan Klasse	Frequentie
Hartaandoeningen	
Tachycardie	Vaak
Sinus tachycardie	Vaak
Psychische stoornissen	
Delirium	Vaak
Agitatie	Vaak
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Vaak
Onderzoeken	
Creatinefosfokinase in het bloed verhoogd	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	
Misselijkheid	Vaak
Overgeven	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Postoperatief Delirium	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aantal witte bloedcellen

Voorbijgaande stijgingen in het aantal witte bloedcellen zijn waargenomen, ook al was er geen sprake van operatiestress.

Overgevoeligheid

Zeldzame gevallen van overgevoeligheid (waaronder contacteczeem, huiduitslag, dyspneu, piepende ademhaling, ongemakkelijk gevoel op de borst, gezwollen gezicht of anafylactische reactie) zijn gemeld, vooral gerelateerd aan langdurige beroepsmatige blootstelling aan inhalatie-anesthetica, waaronder isofluraan. Deze reacties zijn bevestigd door klinische tests (bijv. methacholine-provocatietest). De etiologie van anafylactische reacties die tijdens blootstelling aan inhalatie-anesthetica worden ervaren is echter onduidelijk, vanwege de versturende effecten van gelijktijdige blootstelling aan meerdere geneesmiddelen waarbij van vele bekend is dat ze dergelijke reacties veroorzaken.

Anorganisch fluoride in het serum

Licht verhoogde concentraties anorganisch fluoride in het serum kan voorkomen tijdens en na sedatie met isofluraan, door de geringe mate van biologische afbraak van het geneesmiddel. Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat deze concentraties anorganisch fluoride niertoxiciteit veroorzaken (gemiddeld 25 µmol/l na 48 uur sedatie met isofluraan in één onderzoek, overeenkomend met andere onderzoeken met dezelfde of langere blootstellingen).

Speciale populaties

Neuromusculaire aandoeningen

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrie patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en de dood. Patiënten met een sluimerende of actieve neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Normaal gesproken zijn bij oudere patiënten lagere concentraties isofluraan nodig om de sedatie in stand te houden (zie rubriek 4.2).

Pediatrie patiënten

Het gebruik van inhalatie-anesthetica is in zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die in de postoperatieve fase bij pediatrie patiënten hebben geleid tot hartaritmieën en de dood, zie rubriek 4.4.

Voor een beschrijving van het pediatrie onderzoek SED002, zie rubriek 5.1. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de pediatrie populatie in SED002 zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen (tabel 2), met uitzondering van hypotensie (Zeer vaak, 20 %), bradycardie (Vaak, 3 %) en hallucinaties (Vaak, 3 %) die vaker voorkomen bij pediatrie patiënten. De incidentie van hypotensie kan dosisafhankelijk gerelateerd zijn aan de toenemende blootstelling ('end-tidal' concentraties) van isofluraan, treedt gewoonlijk vroeg op en wordt doorgaans behandeld door aanpassingen van de isofluraandosis of hemodynamische behandeling met vloeistoffen of vasoactieve medicatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hogere concentraties van isofluraan kunnen hypotensie en ademhalingsdepressie veroorzaken. Nauwlettende monitoring van bloeddruk en ademhaling wordt aanbevolen. Bij ernstige overdosering is het weghalen van de Sedaconda ACD de snelste manier van ingrijpen. In minder ernstige gevallen kan de injectiepomp worden gestopt totdat de isofluraan concentratie is gedaald. Ondersteunende

maatregelen kunnen nodig zijn voor de behandeling van de hypotensie en ademhalingsdepressie die ontstaan zijn door de extreem diepe sedatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel, algemene anesthetica, gehalogeneerde koolwaterstoffen; ATC-code: N01AB06

Werkingsmechanisme

Isofluraan heeft sedatieve en anesthetische eigenschappen. Hoewel het exacte mechanisme voor de anesthetische werking nog niet volledig bekend is, wordt algemeen aangenomen dat volatiele anesthetica de neuronale functie wijzigen door aanpassing van de exciterende en inhiberende synaptische transmissie. Er wordt gedacht dat de anesthetische werking van isofluraan door meerdere mechanismen wordt gemedieerd, waaronder agonistische effecten op neurotransmitter-gated ionkanalen, zoals receptoren van gamma-aminoboterzuur (GABA) en glycine, en antagonistische effecten op de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren in het centraal zenuwstelsel met amnesie en sedatie tot gevolg. Volatiele anesthetica in het algemeen hebben ook aangrijpingspunten binnen het ruggenmerg, wat bijdraagt aan relaxatie van de skeletspieren en remming van de afferente nociceptieve signaaloverdracht.

Farmacodynamische effecten

Bij mechanisch beademde patiënten induceert isofluraan een met de dosis toenemende sedatiediepte bij 'end-tidal'-concentraties van ongeveer 0,2-1,0%.

Isofluraan heeft een lage oplosbaarheid (bloed-gasverdelingscoëfficiënt = 1,4), waardoor inductie van en ontwaken uit de sedatie snel en voorspelbaar zijn. Terugkeer van de waakzaamheid, uitgedrukt in tijd tot terugkeer naar RASS ≥ 0 (kalm en alert), en cognitief herstel, beoordeeld als de mogelijkheid tot uitvoeren van verbaal gegeven opdrachten, vinden gewoonlijk plaats tussen de 10 en 60 minuten na het einde van de isofluraantoeediening.

Daling van de bloeddruk staat rechtstreeks in verband met stijging van de isofluraanconcentraties, wat met name komt door perifere vasodilatatie, zie rubriek 4.4.

Bij patiënten die refractair zijn voor β -agonisten induceert isofluraan in 'end-tidal'-concentraties van 0,6% en hoger bronchodilatatie door afname van de tonus van de gladde spieren in de luchtwegen. Bij dit mechanisme kunnen ook door het endotheel vrijgegeven stikstofoxide en prostaglandine betrokken zijn.

Anti-epileptische effecten zijn waargenomen bij 'end-tidal'-concentraties van ongeveer 0,8-0,9%.

Isofluraan heeft een vaatverwijdende werking in de hersenen, zie rubriek 4.4.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek bij volwassenen (SED001):

De werkzaamheid en veiligheid van Sedaconda voor de sedatie van mechanisch beademde volwassen patiënten met behulp van het Sedaconda ACD toedieningsysteem werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open, multicentrisch klinisch onderzoek: SED001. Daarin werd een gemengd cohort opgenomen van chirurgische en medische patiënten met een gemiddelde *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) van 43,1 (SD: $\pm 17,7$) die mechanische beademing en sedatie met een gewenste RASS van -1 tot -4 nodig hadden. Patiënten werden gerandomiseerd naar isofluraan (n =

150) of propofol (n = 151) als enige sedativa gedurende 48 ± 6 uur of tot extubatie, afhankelijk van wat als eerste optrad. Intraveneuze opioïden werden gegeven naar behoefte volgens de *Behavioural Pain Scale* (BPS). Patiënten die na 48 ± 6 uur nog steeds geïntubeerd waren, werden overgezet op standaardzorg.

Werkzaamheid van sedatie in SED001

Sedaconda bleek niet inferieur te zijn aan propofol voor het percentage tijd dat de beoogde sedatiediepte kon worden behouden (RASS -1 tot -4) (verschil in percentages isofluraan versus propofol gemiddelde -0,452%, 95% BI, -0,2996 tot 2,093). Bij zowel isofluraan als propofol waren patiënten meer dan 90% van de tijd gesedeerd volgens de gewenste sedatiediepte. Bij beide behandelingen was de gemiddelde RASS-score voor dag 1 en dag 2 vergelijkbaar. Bij met isofluraan behandelde patiënten was de gemiddelde pompsnelheid 0,4 (SD: $\pm 0,2$) ml/uur per liter ademminuutvolume. Dit leverde een gemiddelde 'end-tidal'-concentratie op van 0,45% (SD: $\pm 0,2\%$).

Ontwaken en tijd tot extubatie

In SED001, mediane (IQR [interkwartielafstand]) tijd tot ontwaken waarop een RASS ≥ 0 (alert en kalm) was bereikt na het beëindigen van sedatie na 48 uur was 20 (10-30) minuten in de isofluraangroep en 30 (11-120) minuten in de propofolgroep.

Voor de meerderheid van de patiënten in beide behandelarmen was de tijd tot extubatie kort. Bij patiënten in de isofluraangroep was de mediane tijd tot extubatie 30 (IQR: 10-136) minuten en bij patiënten in de propofolgroep 40 (IQR: 18-125) minuten. Binnen 2 uur was ongeveer 75% van alle patiënten geëxtubeerd.

Opioïdenbehoefte en BPS-scores in SED001

Meer dan 98% van de patiënten ontving opioïden als pijnbestrijding tijdens sedatie met het onderzoeksmiddel, waarbij de meerderheid sufentanil kreeg. De hoeveelheid opioïden die in de totale sedatieperiode moest worden gegeven, was significant lager in de isofluraangroep dan in de propofolgroep; $p = 0,004$. De gemiddelde BPS-scores bleven laag en waren vergelijkbaar tussen de 2 behandelarmen, met in beide groepen een mediane score van 3,1.

Klinische werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek bij pediatrie patiënten van 3-17 jaar (SED002):

De werkzaamheid en veiligheid van Sedaconda voor sedatie bij mechanisch beademde pediatrie patiënten in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar met het toedieningsapparaat Sedaconda ACD (bij patiënten met een ademvolume van 30 tot 200 ml aan de inspiratiezijde van het beademingsapparaat) werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, gecontroleerde, open, beoordelaar-geblindeerde, multicentrische klinische studie, SED002. Patiënten werden in een 2:1 ratio gerandomiseerd naar Sedaconda (n=61) of midazolam (n=33) sedatie voor een verwacht minimum van 12 uur tot maximaal 48 ± 6 uur. Continue opioïde-infusies waren toegestaan tijdens de gehele behandelperiode van het onderzoek en konden worden aangepast indien dit klinisch gepast was. Elke patiënt kreeg een beoogde sedatiediepte voorgeschreven op basis van de COMFORT-B scores van 17 tot 22 ("lichte" sedatie), 11 tot 16 ("matig") of 6 tot 10 ("diep"). De beoordeling van de sedatiediepte werd uitgevoerd door een beoordelaar die blind was voor de studiebehandeling en voor de voorgeschreven doeldiepte. In het geval van onvoldoende sedatie waren aanvullende bolusdoses propofol of ketamine toegestaan.

Werkzaamheid van sedatie in onderzoek SED002

Het primaire eindpunt was het percentage van de tijd waarin de sedatie adequaat werd volgehouden, bij afwezigheid van aanvullende sedatie, binnen het voorgeschreven COMFORT-B-interval voor een verwacht minimum van 12 uur (tot 48 ± 6 uur). In de volledige analysedataset (n=92) was Sedaconda niet-inferieur aan midazolam in percentage van de tijd op de beoogde sedatiediepte (verschil in verhouding tussen isofluraan en midazolam gemiddeld 6,6%, 95% BI -9,0 tot 22,1). Patiënten bevonden zich gedurende gemiddeld 68,9% en 62,4% van de tijd op de beoogde sedatiediepte voor respectievelijk isofluraan en midazolam.

Voor met isofluraan behandelde patiënten met standaard Sedaconda ACD-plaatsing was de mediane (IQR) pompsnelheid 0,34 (0,21 - 1,41) ml/uur per liter ademminuutvolume. Voor met isofluraan behandelde patiënten met alternatieve Sedaconda ACD-plaatsing aan de inspiratiezijde was de mediane (IQR) pompsnelheid 1,46 (0,89 - 2,0) ml/uur per liter ademminuutvolume. Deze pompsnelheden leverden een gemiddelde (SD) 'end-tidal' isofluraanconcentratie op van 0,35% ($\pm 0,15$) en 0,49% ($\pm 0,20$) voor patiënten aan wie respectievelijk lichte/matige en diepe sedatie werd voorgeschreven.

Opioidenbehoefte

De opioidenbehoefte was lager in de isofluraangroep ($p=0,004$). De gemiddelde dosering opioiden, omgerekend naar intraveneuze fentanyl-equivalenten, was 2,1 (95 % BI 1,3 - 2,9) vs. 4,6 (95 % BI 3,5 - 5,6) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$ in respectievelijk de isofluraan- en midazolamgroep.

Aanvullende sedatie

Het gemiddelde (SD) aantal vereiste bolusdoses van aanvullende sedatie was 1,4 (3,1) versus 2,1 (3,9) in respectievelijk de isofluraan- en midazolamgroep.

Ontwikkeling van tolerantie

Gebaseerd op de dosisbehoeftes voor isofluraan en opioiden in de loop van de tijd, waren er geen aanwijzingen voor ontwikkeling van tolerantie op de korte termijn tijdens sedatie tot 48 uur met isofluraan.

Tijd voor extubatie

De mediane (IQR) tijd tot extubatie na het einde van het sedatie-onderzoek was significant korter in de isofluraangroep dan in de midazolamgroep, respectievelijk 0,75 (0,25 - 1,50) versus 1,09 (0,49 - 5,50) uur ($p=0,0107$).

Gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica en incidentie van ventriculaire aritmie in de SED001- en SED002-studies:

In het SED001-onderzoek bij volwassen patiënten waarbij meer dan 80 % van de patiënten in beide groepen noradrenaline kreeg toegediend, trad ventriculaire aritmie op bij 1 van de 150 met isofluraan gesedeerde patiënten. In het SED002-onderzoek bij pediatrie patiënten van 3 tot en met 17 jaar, waarbij 57 % van de isofluraanpatiënten noradrenaline kreeg en 21 % adrenaline, was er geen enkel geval van ventriculaire aritmie onder de 61 met isofluraan gesedeerde patiënten. Zie rubriek 4.5.

Pediatrie patiënten jonger dan 3 jaar

Er zijn geen werkzaamheids- of veiligheidsgegevens bij kinderen jonger dan 3 jaar beschikbaar uit gecontroleerde onderzoeken, maar isofluraan is wel als sedativum voor kinderen gebruikt. Bij ervaring in verschillende kleine onderzoeken zijn doses gemeld die vergelijkbaar zijn met onderzoeken naar de sedatie van volwassenen, namelijk een 'end-tidal'-concentratie van isofluraan tussen de 0,3% en 0,9%.

In verschillende onderzoeken is omkeerbare neurologische disfunctie voornamelijk bij zeer jonge kinderen waargenomen als de sedatie met isofluraan > 24 uur duurde. Neurologische disfunctie werd meestal niet gezien als de sedatie met isofluraan ≤ 12 uur duurde. Neurologische symptomen die werden gemeld waren ataxie, agitatie, ongecontroleerde bewegingen, hallucinaties en verwarring die wel 72 uur duurde.

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De opname van volatiele anesthetica hangt in het algemeen af van hun oplosbaarheid, de cardiac output van de patiënt en de alveolair-veneuze partiële drukgradiënt. Na inhalatie van isofluraan vindt alveolaire opname snel plaats.

Distributie

Isofluraan is zeer lipofiel en passeert snel biologische membranen. De bloed-gascoëfficiënt is 1,4 en de hersen-bloedcoëfficiënt 1,6. Na een snelle alveolaire opname bij inademing bereikt het door het bloed meegevoerde isofluraan diverse organen, waarbij de hersenen het belangrijkste doelorgaan is.

Biotransformatie

Isofluraan ondergaat in mensen minimale biotransformatie. Minder dan 0,2% van het geabsorbeerde isofluraan wordt teruggevonden als inactieve metabolieten in de urine. Het metabolisme wordt gemedieerd door CYP2E1 en begint met oxidatie, wat leidt tot trifluorazijnzuur (TFA) en difluoromethanol. Difluoromethanol wordt verder gemetaboliseerd tot fluoride-ionen. De gemiddelde serumconcentratie van anorganisch fluoride bij patiënten die maximaal 48 uur sedatie met isofluraan hebben gekregen, ligt tussen de 20 en 25 $\mu\text{mol/l}$. Er zijn geen tekenen van nierschade gemeld na toediening van isofluraan.

Eliminatie

De eliminatie van isofluraan vindt bijna uitsluitend plaats via de luchtwegen, in ongewijzigde vorm. Gemiddeld 95% isofluraan wordt via deze route geëlimineerd.

Nierinsufficiëntie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met nierinsufficiëntie. Gezien de minimale uitscheiding van isofluraan via de nieren worden bij patiënten met nierinsufficiëntie echter geen effecten van isofluraanblootstelling verwacht (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd onder patiënten met leverinsufficiëntie. Gezien het minimale metabolisme van isofluraan worden bij patiënten met leverinsufficiëntie echter geen effecten van isofluraanblootstelling verwacht (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerd dieronderzoek (waaronder onderzoek met primaten) met doses die tot lichte tot matige anesthesie leidden, laat zien dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen, wat in verband kan worden gebracht met cognitieve beperkingen op de lange termijn. De klinische significantie van deze niet-klinische resultaten is niet bekend.

De invloed op de vruchtbaarheid werd onderzocht bij mannetjes- en vrouwtjesratten, die voorafgaand aan het paren waren blootgesteld aan anesthetische concentraties van isofluraan. Isofluraan had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke dieren. Onderzoeken met vrouwtjesmuizen die voor en tijdens de dracht aan isofluraan werden blootgesteld en mannetjesmuizen die gedurende de spermatogenese en tijdens het paren aan isofluraan werden blootgesteld, toonden geen negatieve effecten op de reproductie aan.

Tijdens studies bij ratten werden verschillende gradaties van histologische testiculaire veranderingen opgemerkt, zowel bij 48 uur continue blootstelling aan isofluraan als bij herhaalde blootstelling van 6 uur per dag gedurende 28 dagen, met duidelijke tekenen van herstel bij ratten die, na blootstelling aan isofluraan, een herstelperiode van 14 dagen zonder blootstelling kregen. Bij honden werden geen

histologische testiculaire veranderingen waargenomen na 48 uur continue blootstelling aan isofluraan of na herhaalde blootstelling van 4 uur/dag gedurende 28 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekende gevallen van onverenigbaarheid.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na bevestiging van de Sedaconda-vuladapter: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaar de fles in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige fles van type III-glas met een nominale inhoud van 100 ml of 250 ml, met een zwarte schroefdop en polyethyleen kegel.

Verpakkingsgrootten:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De Sedaconda-vuladapter

Schroef de dop van de fles met Sedaconda en bevestig de vuladapter zoals getoond in de montage-instructies die met de vuladapter worden meegeleverd. Nadat de vuladapter op de fles is bevestigd, vervangt deze samen met bijbehorend beschermdopje de schroefdop. Sluit na elk gebruik de adapter af met het beschermdopje.

Afvoer en werkomgeving

Er dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden om verspilling en ruimtevervuiling te voorkomen tijdens behandeling met Sedaconda. Deze voorzorgsmaatregelen omvatten voldoende algemene ventilatie in de intensive care ruimte, het gebruik van een degelijk ontworpen afvoersysteem, werkmethoden om lekkage en verspilling te minimaliseren tijdens gebruik van Sedaconda, en routine onderhoud van apparaten om lekkage te minimaliseren. Zulke voorzorgsmaatregelen blijken effectief te zijn om beroepsmatige blootstelling op een laag niveau te houden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127708

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 13 december 2024