

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEDACONDA 100 % V/V, liquide pour inhalation par vapeur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Isoflurane 100 % V/V

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Liquide pour inhalation par vapeur.

Liquide claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CEDACONDA est indiqué pour la sédation des patients adultes et pédiatriques à partir de 3 ans sous ventilation artificielle pendant les soins intensifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

CEDACONDA ne doit être administré que par un personnel médical maîtrisant la prise en charge des patients sous ventilation artificielle, le dispositif d'administration Sedaconda ACD (dispositif de distribution d'anesthésique) et la pharmacodynamie de l'isoflurane.

L'isoflurane ne doit être administré que dans un environnement adéquatement équipé par du personnel formé à la manipulation d'agents anesthésiques volatils (voir rubrique 6.6).

CEDACONDA ne doit être administré que via le Sedaconda ACD, car l'efficacité et l'innocuité de la sédation à l'isoflurane inhalé n'ont été établies que via le Sedaconda ACD. CEDACONDA ne doit être utilisé que chez les patients intubés ou trachéotomisés dont les voies respiratoires sont protégées.

Durant la sédation, une évaluation clinique de la profondeur de sédation au moyen d'une échelle de sédation clinique validée, telle que la RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) ou la COMFORT-B (Comfort Behaviour Scale), doit être utilisée pour ajuster la dose. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la concentration d'isoflurane administrée et la concentration de fin d'expiration, afin de maintenir les concentrations de fin d'expiration dans les limites indiquées dans la section Posologie ci-dessous.

Les doses d'amorçage et les doses bolus ne doivent jamais être effectuées manuellement, voir les Instructions d'utilisation fournies avec le Sedaconda ACD.

Posologie

Amorçage

Lors de l'instauration du traitement, la tubulure d'alimentation en agent anesthésique du Sedaconda ACD doit être amorcée avec un volume de 1,2 mL.

Adultes

Dose initiale et adaptation de la dose

Le débit de pousse-seringue initial recommandé est de 3 mL/heure. Les adaptations de débit du pousse-seringue doivent être effectuées par paliers de 0,5-1,0 mL/heure. Pour augmenter la sédation rapidement, un bolus programmé de 0,3-0,5 mL peut être administré via le pousse-seringue. L'administration d'autres sédatifs peut normalement être arrêtée une fois que le traitement avec CEDACONDA a démarré.

Dose d'entretien

Le débit du pousse-seringue pour un objectif de sédation déterminé doit être ajusté afin de correspondre à la ventilation minute (VM) du patient. L'augmentation de la VM nécessite généralement une augmentation du débit du pousse-seringue pour maintenir les concentrations de fin d'expiration et le niveau de sédation requis.

En l'absence d'autres sédatifs, mais avec l'administration continue d'opioïdes intraveineux, le débit d'entretien typique du pousse-seringue pour obtenir un score RASS compris entre -1 et -4 est d'environ 0,4 mL/heure par litre de VM, ce qui se traduit par un débit de pousse-seringue d'environ 3 mL/heure pour un patient ayant une VM de 7 L.

Patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans

Dose initiale et adaptation de la dose

Le débit initial recommandé pour le pousse-seringue est de 2 mL/heure. Les ajustements du débit du pousse-seringue doivent être effectués par paliers de 0,5 à 1,0 mL/heure. Pour augmenter rapidement la sédation, un bolus programmé de 0,2-0,3 mL peut être administré via le pousse-seringue. L'administration d'autres sédatifs peut normalement être arrêtée une fois que le traitement avec CEDACONDA a démarré.

Dose d'entretien pour le placement standard du Sedaconda ACD

En l'absence d'autres sédatifs, mais avec l'administration continue d'opioïdes intraveineux, le débit d'entretien typique du pousse-seringue pour le placement standard du Sedaconda ACD au niveau de la pièce en Y est d'environ 0,35 mL/heure par litre de VM, ce qui se traduit par un débit de pousse-seringue d'environ 1,4 mL/heure pour un patient ayant une VM de 4 L.

Dose d'entretien pour le placement alternatif du Sedaconda ACD

En l'absence d'autres sédatifs, mais avec l'administration continue d'opioïdes intraveineux, le débit d'entretien typique du pousse-seringue pour le placement alternatif du Sedaconda ACD du côté inspiratoire est d'environ 1,5 mL/heure par litre de VM, ce qui se traduit par un débit de pousse-seringue d'environ 6 mL/heure pour un patient ayant une VM de 4 L.

Utilisation prolongée

L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée. L'isoflurane ne doit être utilisé pour une durée supérieure à 48 heures que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques réversibles après une utilisation prolongée, voir rubrique 5.1.

Autres considérations

Le débit du pousse-seringue doit être ajusté à l'objectif de sédation spécifique en prenant en compte l'âge du patient et sa condition médicale, ainsi que les sédatifs à action centrale concomitants. Des débits de pousse-seringue allant jusqu'à 14 mL/heure peuvent être requis. Les besoins posologiques n'augmentent en principe pas avec le temps, sauf si les sédatifs à action centrale concomitants sont interrompus pendant le traitement.

La concentration d'isoflurane de fin d'expiration maximale recommandée à long terme durant la sédation est de 1,0 %, bien qu'une concentration allant jusqu'à 1,5 % puisse être utilisée sur de courtes périodes, par exemple pendant des procédures brèves (par exemple, le repositionnement du patient) nécessitant une sédation légèrement plus profonde. Pour effectuer des procédures brèves ou pour augmenter la sédation rapidement, un bolus programmé de 0,3-0,5 mL pour les adultes et 0,2-0,3 mL pour les patients pédiatriques peut être administré via le pousse-seringue.

Durant des procédures impliquant l'instrumentation des voies respiratoires, telles qu'une bronchoscopie, d'autres sédatifs à courte durée d'action peuvent être nécessaires pour maintenir une sédation adéquate.

Évaluation clinique du niveau de sédation

Au cours des deux premières heures, ou jusqu'à ce que la profondeur de sédation cible ait été atteinte et soit stable, il est conseillé de procéder à des évaluations fréquentes du niveau de sédation au moyen d'une échelle de sédation validée afin de guider l'ajustement de la dose. Par la suite, la profondeur de sédation doit être évaluée au minimum toutes les 4 heures.

Durant un bloc neuromusculaire continu, il est difficile de procéder à une évaluation clinique de la profondeur de sédation. Chez ces patients, la concentration d'isoflurane de fin d'expiration fournit certaines informations.

Populations spéciales

Patients âgés

Chez les adultes, l'âge avancé est associé à une sensibilité plus élevée à l'isoflurane ; dès lors, les besoins posologiques peuvent être plus faibles chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, voir rubrique 5.2.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, voir rubrique 5.2. L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de cirrhose, d'hépatite virale ou d'une autre maladie hépatique préexistante (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

CEDACONDA ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans, car son efficacité et sa sécurité dans cette population n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Généralités

Voie inhalée.

CEDACONDA doit uniquement être administré via le Sedaconda ACD et délivré au moyen de la seringue Sedaconda, remplie à l'aide de l'adaptateur de remplissage Sedaconda. Le Sedaconda ACD est un échangeur de chaleur et d'humidité passif modifié (ECH) et, en tant que tel, ajoute un espace mort au circuit respiratoire. L'état ventilatoire du patient doit être pris en considération lors du choix de la taille du Sedaconda ACD, voir les instructions d'utilisation fournies avec le Sedaconda ACD.

CEDACONDA doit être à température ambiante au moment de son utilisation. Voir rubrique 6.6 pour plus d'informations concernant l'utilisation de l'Adaptateur de Remplissage Sedaconda.

Patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans

Pour les patients dont le volume courant est supérieur à 200 mL, le placement standard du Sedaconda ACD-S au niveau de la pièce en Y du circuit respiratoire peut normalement être utilisé. Pour les patients dont le volume courant est compris entre 30 et 200 mL, qui ne peuvent tolérer l'espace mort supplémentaire du Sedaconda ACD-S ou qui ont besoin d'une humidification active, le Sedaconda ACD devrait être fixé à l'emplacement alternatif du côté inspiratoire du ventilateur. Pour plus d'informations sur le placement du côté inspiratoire, voir les instructions d'utilisation du Sedaconda ACD. Contrairement au placement standard, le placement côté inspiratoire utilise uniquement la fonction évaporateur du Sedaconda ACD. Dans ce cas, il n'y a pas de renvoi de l'isoflurane, de la chaleur ni de l'humidité, ainsi, une humidification active est nécessaire, connectée entre le Sedaconda ACD et le tube endotrachéal.

4.3. Contre-indications

CEDACONDA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'isoflurane ou à d'autres agents anesthésiques volatils halogénés.

Il est également contre-indiqué chez les patients ayant une prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une hypotension et une dépression respiratoire peuvent se produire à mesure que la dose d'isoflurane est augmentée et que la sédation est plus profonde. Inversement, une hypertension légère ou modérée peut survenir lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement à l'isoflurane, en particulier en cas d'utilisation concomitante de médicaments vasoactifs.

Chez les patients passant d'une sédation intraveineuse à une sédation à l'isoflurane, une hypotension transitoire peut survenir peu après le début de l'administration d'isoflurane et peut être liée à la concentration d'isoflurane de fin d'expiration, voir rubrique 4.8.

L'utilisation d'isoflurane chez les patients hypovolémiques, hypotendus et affaiblis n'a pas été étudiée en détail. L'administration d'isoflurane à ces patients doit donc s'effectuer avec prudence. Une dose plus faible peut être envisagée chez ces patients. Une extrême prudence s'impose chez les patients présentant un choc sévère ne répondant pas aux vasopresseurs.

L'expérience de l'utilisation continue de l'isoflurane pendant une durée supérieure à 48 heures est limitée. L'isoflurane ne doit être utilisé pour une durée supérieure à 48 heures que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques réversibles après une utilisation prolongée, voir rubrique 5.1.

Durant la sédation par isoflurane, la pression intracrânienne (PIC) peut augmenter légèrement, voir rubrique 5.1. La prudence est requise lorsque l'isoflurane est administré à des patients présentant une élévation de la PIC. La PIC doit être surveillée chez ces patients, ou une autre modalité de sédation doit être envisagée.

Hyperthermie maligne

Chez les patients prédisposés, la sédation par isoflurane peut induire un état d'hypermétabolisme des muscles squelettiques, entraînant des besoins élevés en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne. Ce syndrome comprend des symptômes non spécifiques tels qu'une rigidité musculaire, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, des arythmies et des pressions artérielles instables. (Il convient de noter que bon nombre de ces symptômes non spécifiques peuvent apparaître lors d'une anesthésie légère, d'une hypoxie aiguë, d'un sepsis, etc.). Une augmentation du métabolisme global peut se traduire par une augmentation de la température (qui peut augmenter rapidement au stade précoce ou tardif du trouble, mais ne constitue généralement pas le premier signe d'une augmentation du métabolisme). La PCO₂ peut augmenter et la PaO₂ tout comme le pH peuvent diminuer, et une hyperkaliémie ainsi qu'un déficit de bases peuvent apparaître. Le traitement consiste en l'arrêt des agents responsables des symptômes (par exemple l'isoflurane), en l'administration intraveineuse de dantrolène sodique et en l'instauration d'un traitement de soutien. Un tel traitement inclut des efforts intensifs visant à rétablir la température corporelle à un niveau normal, à fournir un soutien respiratoire et circulatoire selon les besoins et à corriger les déséquilibres électrolytes-fluides-acides-bases. (Consulter la notice d'utilisation du dantrolène sodique intraveineux pour plus d'informations concernant la prise en charge du patient). Une insuffisance rénale peut apparaître ultérieurement.

Hyperkaliémie

L'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations des taux de potassium sérique, qui ont entraîné des arythmies cardiaques et le décès chez des patients pédiatriques au cours de la période post-opératoire. Les patients présentant une maladie neuromusculaire latente ou manifeste, en particulier la myopathie de Duchenne, paraissent être les plus vulnérables. L'utilisation concomitante de succinylcholine a été associée à la plupart de ces cas, mais pas à la totalité d'entre eux. Ces patients ont aussi présenté des élévations significatives des taux sériques de créatine kinase et, dans certains cas, des modifications des urines compatibles avec une myoglobulinurie. Malgré une présentation similaire à celle de l'hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a montré de signes ou de symptômes de rigidité musculaire ou d'état hypermétabolique. Une intervention précoce et agressive visant à traiter l'hyperkaliémie et les arythmies résistantes est recommandée, tout comme une évaluation ultérieure visant à détecter une maladie neuromusculaire latente.

Informations générales

L'isoflurane peut provoquer une dépression respiratoire qui peut être majorée par une prémédication à base de narcotiques ou d'autres médicaments causant une dépression respiratoire, voir rubrique 4.8.

Tous les myorelaxants d'utilisation courante sont sensiblement potentialisés par l'isoflurane, l'effet étant le plus profond avec les myorelaxants non-dépolarisants.

Une potentialisation de la fatigue neuromusculaire peut être observée chez les patients atteints de maladies neuromusculaires, comme la myasthénie grave. L'isoflurane doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Les anesthésiques généraux, dont l'isoflurane, doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant de maladies mitochondriales.

Le maintien d'une hémodynamique normale est important pour éviter une ischémie myocardique chez les patients présentant une coronaropathie.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT, associés à des torsades de pointes (fatals dans certains cas exceptionnels), ont été décrits. La prudence est requise lorsque l'isoflurane est administré à des patients ayant un risque d'allongement de l'intervalle QT.

Des cas rapportés démontrent que l'isoflurane peut induire des lésions hépatiques allant d'augmentations transitoires légères des enzymes hépatiques à une nécrose hépatique fatale dans de très rares cas. Il a été rapporté qu'une exposition antérieure à des anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés, surtout si l'exposition remonte à moins de 3 mois, peut augmenter le risque de lésions hépatiques. La présence d'une cirrhose, d'une hépatite virale ou d'une autre maladie hépatique préexistante peut justifier de choisir une méthode de sédation distincte de l'isoflurane.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase non sélectifs (IMAO)

Risque de crise durant la sédation. L'utilisation d'isoflurane doit être évitée pendant 15 jours après la dernière prise d'un IMAO.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments bêta-sympathomimétiques tels que l'isoprénaline, et les médicaments alpha et bêta-sympathomimétiques tels que l'adrénaline et la noradrénaline

Ceux-ci doivent être utilisés avec prudence durant la sédation par l'isoflurane en raison d'un risque potentiel d'arythmie ventriculaire, voir rubrique 5.1.

+ Sympathomimétiques à action indirecte (amphétamines et leurs dérivés, psychostimulants, anorexigènes, éphédrine et ses dérivés)

Risque d'hypertension. L'utilisation d'isoflurane doit idéalement être évitée pendant plusieurs jours après la prise des derniers sympathomimétiques à action indirecte.

+ Adrénaline, administrée par injection sous-cutanée ou gingivale

Risque d'arythmies ventriculaires graves dues à l'accélération de la fréquence cardiaque. Des données limitées suggèrent que l'infiltration sous-cutanée de maximum 0,25 mg (50 mL d'une solution à 1:200 000) d'adrénaline chez un adulte de 70 kg n'induit pas d'arythmies ventriculaires en l'absence d'hypoxie myocardique coexistante.

+ Bêta-bloquants

Les réactions de compensation cardiovasculaires peuvent être altérées par les bêta-bloquants.

+ Antagonistes du calcium, en particulier dérivés des dihydropyridines

L'isoflurane peut induire une hypotension marquée chez les patients traités par des antagonistes du calcium. La prudence est de rigueur lorsque les antagonistes du calcium sont utilisés en association avec des anesthésiques par inhalation, y compris l'isoflurane, en raison du risque d'effet inotrope négatif additif.

+ Opioides, benzodiazépines et autres médicaments sédatifs

Les opioides, benzodiazépines et autres médicaments sédatifs sont associés à une dépression respiratoire ; dès lors, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante d'isoflurane.

+ Myorelaxants

Tous les myorelaxants d'utilisation courante sont sensiblement potentialisés par l'isoflurane, l'effet étant le plus profond avec les médicaments non-dépolarisants. La néostigmine antagonise l'effet des relaxants non-dépolarisants, mais n'a pas d'effet sur la relaxation musculaire de l'isoflurane lui-même.

+ Isoniazide

L'utilisation d'isoflurane et d'isoniazide peut entraîner une potentialisation des effets hépatotoxiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'isoflurane chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'isoflurane a des effets relaxants sur l'utérus avec un risque potentiel de saignement utérin. CEDACONDA ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si l'isoflurane ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que de nombreuses substances actives sont excrétées dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque l'isoflurane est administré à une femme qui allaite.

Fertilité

Aucune donnée de fertilité issue de l'utilisation de l'isoflurane chez l'homme n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité mâle ou femelle, voir rubrique 5.3.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser des machines pendant au moins 24 heures après la sédation par isoflurane. Des modifications du comportement et de la fonction intellectuelle peuvent persister jusqu'à 6 jours après l'utilisation de l'isoflurane en tant qu'anesthésique. Il faut en tenir compte lorsque le patient reprend ses activités quotidiennes habituelles, y compris la conduite ou l'utilisation de machines lourdes.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rencontrés lors de l'administration de l'isoflurane sont en général des exacerbations dose-dépendantes des effets pharmacophysiologiques et incluent dépression respiratoire, hypotension et arythmies. Les effets indésirables graves potentiels comprennent une hyperthermie maligne, des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Un arrêt cardiaque a été observé avec des anesthésiques généraux par inhalation, y compris l'isoflurane.

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences ont été classées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché de l'administration d'isoflurane inhalé pour l'anesthésie générale. Les fréquences ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles, c'est pourquoi les fréquences sont classées « indéterminées ».

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables les plus fréquents

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique ¹
	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie ²
	Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Agitation
	Fréquence indéterminée	Delirium
	Fréquence indéterminée	Altération de l'humeur
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Convulsion
	Fréquence indéterminée	Altération de la fonction mentale

Affections cardiaques	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Arythmie Bradycardie Arrêt cardiaque Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme Tachycardie Torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Hypotension ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Bronchospasme Dyspnée ¹ Respiration sifflante ¹ Dépression respiratoire ² Laryngospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Iléus Vomissements Nausées
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Nécrose hépatique ² Lésions hépatocellulaires ² Élévation de la bilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Gonflement du visage ¹ Dermatite de contact ¹ Rash ¹
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Myogloburie Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Augmentation de la créatininémie Diminution de l'urée sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Hyperthermie maligne ² Gêne thoracique ¹ Frissons
Investigations	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Augmentation du nombre de leucocytes ¹ Augmentation des enzymes hépatiques ² Augmentation du fluorure ¹ Anomalies à l'électro-encéphalogramme Diminution de la cholestérolémie Diminution des phosphatases alcalines sanguines Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

¹ Voir rubrique 4.8 « Description d'effets indésirables particuliers »

² Voir rubrique 4.4

L'efficacité et la sécurité de CEDACONDA pour la sédation chez les patients adultes sous ventilation artificielle avec le dispositif d'administration Sedaconda ACD ont été évaluées dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert et multicentrique, SED001. Une cohorte mixte de patients chirurgicaux et médicaux nécessitant une ventilation artificielle et une sédation a été incluse. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'isoflurane (n = 150) ou du propofol (n = 151) comme seuls sédatifs pendant jusqu'à 48 ± 6 heures ou jusqu'à l'extubation. Le tableau 2 montre la fréquence de notification des effets indésirables dans cette étude chez les patients sous sédation par CEDACONDA.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables lors de la sédation avec CEDACONDA (n=150) dans l'étude SED001 à l'exclusion des événements rapportés chez un seul patient

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence
Terme préférentiel	
Affections cardiaques	
Tachycardie	Fréquent
Tachycardie sinusale	Fréquent
Affections psychiatriques	
Delirium	Fréquent
Agitation	Fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension	Fréquent
Investigations	
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Delirium post-opératoire	Fréquent

Description d'effets indésirables particuliers

Numération leucocytaire

Des hausses transitoires du nombre de globules blancs ont été observées, même en l'absence de stress chirurgical.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, une hypersensibilité (incluant dermatite de contact, rash, dyspnée, respiration sifflante, gêne thoracique, gonflement du visage ou réaction anaphylactique) a été rapportée, particulièrement en association avec une exposition professionnelle à long terme à des anesthésiques par inhalation, dont l'isoflurane. Ces réactions ont été confirmées par des tests cliniques (par exemple, test de provocation à la méthacholine). L'étiologie des réactions anaphylactiques rencontrées lors de l'exposition à un anesthésique par inhalation n'est toutefois pas claire en raison de l'effet de confusion de l'exposition à de multiples médicaments concomitants, dont bon nombre sont connus pour provoquer de telles réactions.

Fluorure inorganique sérique

Une légère élévation des taux sériques de fluorure inorganique peut survenir pendant et après l'anesthésie à l'isoflurane, en raison du faible degré de biodégradation du médicament. Il n'y a pas de données indiquant que ces taux de fluorure inorganique observés dans le sérum puissent induire une toxicité rénale (soit une moyenne de 25 micromoles/L après une sédation par isoflurane de 48 heures dans une étude, ce qui concorde avec d'autres études utilisant des expositions similaires ou plus longues).

Populations spéciales

Maladie neuromusculaire

L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation a été associée à de rares augmentations des taux de potassium sérique, qui ont entraîné des arythmies cardiaques et le décès chez des patients pédiatriques au cours de la période post-opératoire. Les patients présentant une maladie neuromusculaire latente ou manifeste, en particulier la myopathie de Duchenne, paraissent être les plus vulnérables (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Des concentrations plus faibles d'isoflurane sont normalement requises pour entretenir une anesthésie chirurgicale chez des patients plus âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation a été associée à de rares augmentations des taux de potassium sérique, qui ont entraîné des arythmies cardiaques et le décès chez des patients pédiatriques au cours de la période post-opératoire, voir rubrique 4.4.

Pour une description de l'étude pédiatrique SED002, voir la rubrique 5.1. La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables dans la population pédiatrique de l'étude SED002 sont similaires à ceux observés chez les adultes (tableau 2), à l'exception de l'hypotension (très fréquent, 20 %), de la bradycardie (fréquent, 3 %) et des hallucinations (fréquent, 3 %) qui sont plus fréquentes chez les patients pédiatriques. L'incidence de l'hypotension peut être liée à l'augmentation de l'exposition (concentrations de fin d'expiration) à l'isoflurane, survient généralement tôt et est habituellement traitée par des ajustements de la dose d'isoflurane ou par une gestion hémodynamique à l'aide de fluides ou de médicaments vasoactifs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Des concentrations plus élevées d'isoflurane peuvent induire une hypotension et une dépression respiratoire. Il est recommandé de surveiller étroitement la tension artérielle et la respiration. En cas de surdosage sévère, le retrait du Sedaconda ACD accélère l'élimination. Dans les cas moins sévères, on arrêtera le pousse-seringue jusqu'à ce que la concentration d'isoflurane ait diminué. Des mesures de soutien peuvent s'avérer nécessaires pour corriger l'hypotension et la dépression respiratoire dues à des niveaux extrêmement profonds de sédation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux, anesthésiques généraux, hydrocarbures halogénés, code ATC : N01AB06.

Mécanisme d'action

L'isoflurane possède des propriétés sédatives et anesthésiques. Bien que le mécanisme exact de l'action anesthésique ne soit pas entièrement élucidé, il est généralement établi que les anesthésiques volatils modifient la fonction neuronale en modulant la transmission synaptique excitatrice et inhibitrice. On pense que l'action anesthésique de l'isoflurane repose sur des mécanismes multiples, notamment sur les effets agonistes exercés sur les canaux ioniques régulés par les neurotransmetteurs, tels que les récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et les récepteurs de la glycine et, d'autre part, sur les effets antagonistes exercés sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le système nerveux central, afin d'induire l'amnésie et la sédation. Les anesthésiques volatils possèdent aussi généralement des sites d'action au niveau de la moelle épinière, qui contribuent à la relaxation des muscles squelettiques et à l'inhibition de la signalisation nociceptive afférente.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients sous ventilation artificielle, l'isoflurane induit de manière dose-dépendante une profondeur croissante de la sédation à des concentrations de fin d'expiration d'environ 0,2 % à 1,0 %.

L'isoflurane présente une faible solubilité (coefficient de partage sang/gaz : 1,4), ce qui permet un démarrage et une récupération rapides et prévisibles de la sédation. Le retour à l'état d'éveil, défini comme le délai avant l'obtention d'un score RASS ≥ 0 (calme et éveillé) ainsi qu'une récupération cognitive, évaluée sur la base de la capacité à réagir à des commandes verbales, se produit généralement entre 10 et 60 minutes suivant la fin de l'administration d'isoflurane.

La tension artérielle est réduite en relation directe avec l'augmentation des concentrations d'isoflurane, essentiellement sous l'effet d'une vasodilatation périphérique, voir rubrique 4.4.

L'isoflurane à 0,6 % et la présence de concentrations plus élevées en fin d'expiration induisent une bronchodilatation en réduisant le tonus des muscles lisses des voies respiratoires chez les patients réfractaires aux β -agonistes. Ce mécanisme peut faire intervenir de l'oxyde nitrique et des prostaglandines libérés par l'endothélium.

Des effets antiépileptiques ont été observés aux concentrations de fin d'expiration d'environ 0,8-0,9 %.

L'isoflurane exerce un effet vasodilatateur sur le cerveau, voir rubrique 4.4.

Efficacité et sécurité cliniques

Etude clinique d'efficacité et de sécurité chez l'adulte (SED001)

L'efficacité et la sécurité de CEDACONDA pour la sédation chez les patients adultes sous ventilation artificielle avec le dispositif d'administration Sedaconda ACD ont été évaluées dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert et multicentrique, SED001. Cette étude incluait une cohorte mixte composée de patients chirurgicaux et médicaux avec un score moyen (ET) au Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) de 43,1 ($\pm 17,7$) et nécessitant une ventilation artificielle et une sédation visant un score RASS cible compris entre -1 et -4 . Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'isoflurane ($n=150$) ou du propofol ($n=151$) en tant que sédatifs uniques pendant jusqu'à 48 ± 6 heures ou jusqu'à l'extubation, selon l'événement survenant en premier. Des opioïdes en IV ont été administrés selon les besoins, sur la base de l'échelle BPS (Behavioural Pain Scale). Les patients toujours intubés au bout de 48 ± 6 heures ont été reconvertis aux soins standards.

Efficacité de la sédation dans l'étude SED001

Il a été démontré que CEDACONDA était non inférieur au propofol en termes de proportion de temps passé dans la profondeur de sédation cible (RASS -1 à -4) (différence de proportions isoflurane versus propofol moyenne $-0,452$ %, IC 95 % $-2,996$ à $2,093$). Les patients ont passé plus de 90 % du temps dans la profondeur de sédation cible avec l'isoflurane tout comme avec le propofol. Le score RASS moyen pour le Jour 1 et le Jour 2 du traitement respectif était comparable. Chez les patients traités par isoflurane, le débit moyen (ET) du pousse-seringue était de $0,4$ ($\pm 0,2$) mL/heure par litre de ventilation minute. Cela s'est traduit par une concentration moyenne (ET) d'isoflurane de fin d'expiration de $0,45$ ($\pm 0,2$) %.

Reprise de conscience et temps jusqu'à l'extubation

Dans l'étude SED001, le temps médian (IQR) avant reprise de conscience atteignant RASS ≥ 0 (alerte et calme) après la fin de la sédation à 48 heures était de 20 (10, 30) minutes dans le groupe isoflurane et de 30 (11, 120) minutes dans le groupe propofol.

Le temps jusqu'à l'extubation a été court chez la majorité des patients dans les deux bras de traitement. Les patients du groupe isoflurane ont obtenu un temps médian (IQR) jusqu'à l'extubation de 30 (10, 136) minutes et les patients du groupe propofol ont eu un temps médian (IQR) jusqu'à l'extubation de 40 (18, 125) minutes. Dans un délai de deux heures, environ 75 % des patients avaient été extubés.

Exigences en matière d'opioïdes et scores BPS dans l'étude SED001

Plus de 98 % des patients ont reçu une analgésie opioïde durant la période de sédation de l'étude, la majorité des patients ayant reçu du sufentanil. Les besoins en opioïdes étaient significativement plus faibles dans le groupe isoflurane que dans le groupe propofol pour la période de sédation globale, $p=0,004$. Les scores BPS sont restés bas et étaient comparables entre les deux bras de traitement, avec un score médian de 3,1 dans chaque groupe.

Étude clinique d'efficacité et de sécurité chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans (SED002)

L'efficacité et la sécurité de CEDACONDA pour la sédation des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans sous ventilation artificielle utilisant le dispositif d'administration Sedaconda ACD (chez les patients avec des volumes courants de 30 à 200 mL placé du côté inspiratoire du ventilateur) ont été évaluées dans un essai clinique SED002 multicentrique randomisé, contrôlé, ouvert, en aveugle. Les patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 entre CEDACONDA (n=61) et le midazolam (n=33) pour une sédation d'une durée minimale prévue de 12 heures et d'une durée maximale de 48 ± 6 heures. Les perfusions continues d'opioïdes étaient autorisées pendant toute la période de traitement de l'étude et pouvaient être ajustées en fonction de la situation clinique. Chaque patient s'est vu prescrire une profondeur de sédation cible basée sur les scores COMFORT-B de 17 à 22 (sédation « légère »), 11 à 16 (« modérée ») ou 6 à 10 (« profonde »). L'évaluation de la profondeur de la sédation a été effectuée par un évaluateur aveugle au traitement de l'étude et à la profondeur cible prescrite. En cas de sédation insuffisante, des bolus complémentaires de propofol ou de kétamine étaient autorisés.

Efficacité de la sédation dans l'étude SED002

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de temps pendant lequel la sédation était maintenue de manière adéquate, en l'absence de sédation complémentaire, dans l'intervalle COMFORT-B prescrit pour un minimum prévu de 12 heures (jusqu'à 48 ± 6 heures). Dans l'ensemble des données de l'analyse complète (n=92), CEDACONDA s'est avéré non inférieur au midazolam en ce qui concerne le pourcentage de temps passé à la profondeur de sédation cible (différence dans les proportions isoflurane versus midazolam moyenne de 6,6 %, IC 95 % -9,0 à 22,1). Les patients ont atteint la profondeur de sédation cible pendant une moyenne de 68,9 % et 62,4 % du temps pour l'isoflurane et le midazolam, respectivement.

Pour les patients traités à l'isoflurane avec un placement standard du Sedaconda ACD, le débit de pompe médian (écart interquartile) était de 0,34 (0,21, 1,41) mL/heure par litre de ventilation minute. Pour les patients traités à l'isoflurane avec un placement alternatif du Sedaconda ACD placé du côté inspiratoire, le débit du pousse-seringue médian (écart interquartile) était de 1,46 (0,89, 2,0) mL/heure par litre de ventilation minute. Ces débits de pousse-seringue ont donné une concentration moyenne (écart-type) d'isoflurane de fin d'expiration de 0,35 % ($\pm 0,15$) et de 0,49 % ($\pm 0,20$) pour les patients auxquels on avait prescrit une sédation légère/modérée et une sédation profonde, respectivement.

Exigences en matière d'opioïdes

Les besoins en opioïdes étaient plus faibles dans le groupe isoflurane (p=0,004). Le débit de dose moyen d'opioïdes, converti en équivalents intraveineux de fentanyl, était de 2,1 (IC 95 % 1,3, 2,9) contre 4,6 (IC 95 % 3,5, 5,6) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ dans le groupe isoflurane et midazolam, respectivement.

Sédation complémentaire

Le nombre moyen (écart-type) de doses bolus de sédation complémentaire nécessaires était de 1,4 (3,1) contre 2,1 (3,9) dans le groupe isoflurane et midazolam, respectivement.

Développement de la tolérance

Sur la base des doses d'isoflurane et d'opioïdes nécessaires au fil du temps, il n'y a pas eu d'indication de développement d'une tolérance à court terme pendant la sédation à l'isoflurane jusqu'à 48 heures.

Délai d'extubation

Le temps médian (écart interquartile) jusqu'à l'extubation après la fin de la sédation de l'étude était significativement plus court dans le groupe isoflurane que dans le groupe midazolam, 0,75 (0,25, 1,50) contre 1,09 (0,49, 5,50) heures, respectivement (p=0,0107).

Agents sympathomimétiques concomitants et incidence de l'arythmie ventriculaire dans les études SED001 et SED002

Dans l'étude SED001 chez des patients adultes où plus de 80 % des patients des deux groupes ont reçu de la noradrénaline, une arythmie ventriculaire est survenue chez 1 des 150 patients sous sédation à l'isoflurane. Dans l'étude SED002 chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans, où 57 % des patients sous isoflurane ont reçu de la noradrénaline et 21 % de l'adrénaline, aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été observé parmi les 61 patients sous sédation à l'isoflurane. Voir rubrique 4.5.

Population pédiatrique âgée de moins de 3 ans

Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité pédiatriques issues d'études contrôlées pour les enfants âgés de moins de 3 ans, mais l'isoflurane a été utilisé comme sédatif chez les enfants.

Plusieurs études de petite envergure ont noté des doses de sédation similaires à celles rapportées dans les études menées chez l'adulte, soit des concentrations d'isoflurane de fin d'expiration comprises entre 0,3 et 0,9 %.

Dans plusieurs études, des troubles neurologiques réversibles ont été observés, principalement chez de très jeunes enfants, lorsqu'ils avaient reçu une sédation par isoflurane pendant > 24 heures. De manière générale, aucun trouble neurologique n'a été observé lorsque les patients recevaient une sédation par isoflurane durant 12 heures ou moins. Les symptômes neurologiques rapportés étaient l'ataxie, l'agitation, les mouvements involontaires, les hallucinations et la confusion, persistant pendant une période allant jusqu'à 72 heures.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

De manière générale, l'absorption d'agents anesthésiques volatiles dépend de leur solubilité, du débit cardiaque du patient et des pressions partielles alvéolaire et veineuse. L'absorption alvéolaire est rapide après l'inhalation d'isoflurane.

Distribution

L'isoflurane est hautement lipophile et traverse rapidement les membranes biologiques. Le coefficient sang/gaz est de 1,4 et le coefficient cerveau/sang est de 1,6. Après une absorption alvéolaire rapide lors de l'inhalation, l'isoflurane transporté par le sang atteint différents organes, le cerveau étant le principal organe cible.

Biotransformation

L'isoflurane subit une biotransformation minime chez l'homme. Moins de 0,2 % de l'isoflurane absorbé est retrouvé sous la forme de métabolites urinaires inactifs. Le métabolisme est dépendant du CYP2E1 et débute par une oxydation, entraînant la production d'acide trifluoroacétique (TFA) et de difluorométhanol. Le difluorométhanol est ensuite métabolisé en ion fluorure. Le taux sérique moyen de fluorure inorganique chez les patients ayant reçu une sédation par isoflurane pendant une durée de maximum 48 heures varie entre 20 et 25 micromoles/l. Aucun signe de lésion rénale n'a été rapporté après l'administration d'isoflurane.

Élimination

L'élimination d'isoflurane s'effectue quasi exclusivement sous forme inchangée via les voies respiratoires. En moyenne, 95 % de l'isoflurane sont éliminés par cette voie.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, comme l'excrétion rénale de l'isoflurane est minime, aucun effet sur l'exposition à l'isoflurane n'est anticipé chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, compte tenu du métabolisme minime de l'isoflurane, aucun effet sur l'exposition à l'isoflurane n'est anticipé chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études publiées menées chez des animaux (y compris des primates), utilisant des doses induisant une anesthésie légère à modérée, démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques au cours de la période de développement cérébral rapide ou de synaptogenèse entraîne une perte cellulaire dans le cerveau en développement, pouvant s'associer à des déficits cognitifs de longue durée. La signification clinique de ces observations non cliniques n'est pas connue.

Les effets sur la fertilité ont été étudiés chez des rats mâles et femelles exposés à des concentrations anesthésiques d'isoflurane avant l'accouplement. L'isoflurane n'a eu aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle. Des études menées sur des souris femelles exposées à l'isoflurane avant et pendant la gestation ainsi que sur des souris mâles exposées à l'isoflurane pendant toute la période de spermatogenèse et durant l'accouplement n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la reproduction.

Dans les études menées chez le rat avec une exposition continue de 48 heures à l'isoflurane ou une exposition répétée de 6 heures par jour pendant 28 jours, des modifications histologiques des testicules ont été observées à des degrés divers, avec des signes clairs de rétablissement chez les rats exposés à l'isoflurane qui ont bénéficié d'une période de récupération de 14 jours sans exposition. Chez les chiens, aucune modification histologique des testicules n'a été observée après 48 heures d'exposition continue à l'isoflurane ou après une exposition répétée de 4 heures par jour pendant 28 jours.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

Après avoir fixé l'adaptateur de remplissage Sedaconda : 14 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de type III au volume nominal de 100 mL ou 250 mL, muni d'un bouchon à vis noir et d'un cône en polyéthylène.

Conditionnements :

6 x 100 mL

6 x 250 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Adaptateur de remplissage Sedaconda

Retirez le bouchon du flacon CEDACONDA et fixez l'adaptateur de remplissage Sedaconda comme indiqué dans les instructions d'assemblage fournies avec l'adaptateur de remplissage. Une fois fixé au flacon, l'adaptateur de remplissage et le capuchon anti-poussière qui l'accompagne remplaceront le bouchon. Placez le capuchon anti-poussière de l'adaptateur sur l'adaptateur entre chaque utilisation.

Environnement de nettoyage et de travail

Des précautions doivent être prises pour éviter les déversements et la pollution de la pièce pendant le traitement par CEDACONDA. Ces précautions comprennent une ventilation générale adéquate dans la salle de soins intensifs, l'utilisation d'un système de nettoyage bien conçu, des pratiques de travail pour minimiser les fuites et les déversements pendant l'utilisation de CEDACONDA et l'entretien courant de l'équipement pour minimiser les fuites. Ces précautions se sont révélées efficaces pour maintenir l'exposition professionnelle à un faible niveau.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SEDANA MEDICAL AB
SVÄRDVÄGEN 3A
182 33 DANDERYD
SUEDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 833 8 2 : 100 mL en flacon (verre brun). Boîte de 6.
- 34009 550 833 9 9 : 250 mL en flacon (verre brun). Boîte de 6.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.