

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sedaconda 100 % V/V Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Isofluran 100 % V/V

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

Klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sedaconda darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das vertraut ist mit der Behandlung mechanisch beatmeter Patienten, dem Applikationssystem Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device) und den pharmakodynamischen Eigenschaften von Isofluran.

Isofluran darf nur in einer angemessen ausgestatteten Umgebung von Personal, das im Umgang mit Inhalationsanaesthetika ausgebildet ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Sedaconda darf nur über Sedaconda ACD zugeführt werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Isofluran-Sedierung nur mit Sedaconda ACD ermittelt wurden. Sedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden.

Während der Sedierung, sollte die klinische Beurteilung der Sedierungstiefe mit einer validierten klinischen Sedierungsskala, wie z. B. der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), zur Steuerung der Dosis verwendet werden. Es sollten medizinische Geräte zur Messung der abgegebenen und endtidalen Isofluran-Konzentration zur Verfügung stehen.

Das Vorfüllen und die Bolusgabe sind niemals manuell durchzuführen. Folgen Sie der 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 Spritzenpumpenlaufrate beträgt 3 ml/Stunde. Die Einstellung der Spritzenpumpenlaufrate sollte in Schritten von 0,5 – 1,0 ml/Stunde erfolgen. Um die Sedierung schnell zu vertiefen, kann ein programmierter Bolus von 0,3 - 0,5 ml über die Pumpe gegeben werden. Normalerweise können andere Sedativa abgesetzt werden, nachdem die Behandlung mit Sedaconda begonnen hat.

Erhaltungsdosis

Die Spritzenpumpenlaufrate 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 end-tidalen 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/Stunde pro Liter AMV, um einen RASS von -1 bis -4 zu erreichen, was einer Laufrate von ca. 3 ml/Stunde 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/Stunde erforderlich sein. Der Dosisbedarf erhöht sich im Laufe der Zeit normalerweise nicht, es sei denn, gleichzeitig angewendete zentral wirkende Sedativa werden während der Behandlung abgesetzt.

Die maximal empfohlene langzeitige endtidale Isofluran-Konzentration während der Sedierung beträgt 1,0 %, obwohl über kurze Zeiträume hinweg bis zu 1,5 % verwendet werden können, wie z. B. bei kurzen Maßnahmen (z. B. Umlagerungen des Patienten), die eine etwas tiefere Sedierung erfordern. Bei kurzen Eingriffen/ 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 ist zunehmendes Alter mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Isofluran verbunden. 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 sollte bei Patienten mit Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer anderen vorbestehenden Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sedaconda 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 keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Sedaconda ist zur Inhalation bestimmt.

Sedaconda darf nur 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 hierzu die Gebrauchsanleitung, die Sedaconda ACD beiliegt.

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

4.3 Gegenanzeigen

Sedaconda darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Isofluran oder andere halogenierte Inhalationsanästhetika.

Sedaconda darf ebenso nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter erblich bedingter Neigung 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 sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht erfolgen. Für diese 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 angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

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 empfindlichen Personen kann die Sedierung mit Isofluran einen hypermetabolischen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, der zu einem hohen Sauerstoffbedarf führen und ein klinisches Syndrom auslösen kann, das als maligne Hyperthermie bekannt ist. Dieses Syndrom äußert sich unter anderem in Form von unspezifischen Symptomen wie Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und instabilem Blutdruck. (Es ist zu beachten, dass viele dieser unspezifischen Beschwerden auch bei einer leichten Narkose, akuter Hypoxie, Sepsis, etc. auftreten können.)

Eine Zunahme des Gesamtstoffwechsels kann sich in einer erhöhten Körpertemperatur zeigen (die zu Beginn oder im späteren Verlauf rasch ansteigen kann, aber normalerweise nicht das erste Anzeichen eines gesteigerten Metabolismus ist).

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck kann steigen, der Sauerstoffpartialdruck und der pH-Wert können sinken und es kann zu einer Hyperkaliämie und einem Basendefizit kommen. Zu den Behandlungsmaßnahmen zählen das Absetzen der auslösenden Mittel (z. B. Isofluran), die intravenöse Gabe von Dantrolen-Natrium und Anwendung weiterer unterstützender Maßnahmen. Hierzu gehören Intensivmaßnahmen zur Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur, eine Atem- und Kreislaufunterstützung, soweit angezeigt, sowie eine Regulierung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalts. (Ziehen Sie für weitere Behandlungsinformationen die Produktinformation zu Dantrolen-Natrium i. v. hinzu) Als Spätkomplikation kann es zu Nierenversagen kommen.

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am stärksten gefährdet zu sein. In den meisten, jedoch nicht in allen, beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Succinylcholin angewendet. Bei diesen Patienten waren außerdem die Kreatinkinase-Spiegel im Serum deutlich erhöht und in einigen Fällen wurde Myoglobin mit dem Urin ausgeschieden. Trotz der Ähnlichkeiten zur malignen Hyperthermie zeigte keiner dieser Patienten Anzeichen oder Symptome von Muskelsteifigkeit oder eines erhöhten Stoffwechsels.

Frühzeitiges und konsequentes Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf latente neuromuskuläre Erkrankungen.

Allgemein

Isofluran kann eine Atemdepression verursachen, die möglicherweise durch eine anästhetische Prämedikation oder durch andere Arzneimittel mit atemdepressiver Wirkung verstärkt wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia gravis kann sich die neuromuskuläre Schwäche verstärken. 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 erforderlich auf die Aufrechterhaltung einer normalen Hämodynamik zu achten, um eine Myokardischämie zu vermeiden.

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

Berichten zufolge kann Isofluran Leberschädigungen verursachen, deren Schweregrad von einem leichten, vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme und in sehr seltenen Fällen bis hin zu einer fatalen Lebernekrose reichen kann. Es wurde berichtet, dass sich das Risiko für eine Leberschädigung möglicherweise nach einem früheren Kontakt mit halogenierten Anästhetika erhöht, insbesondere, wenn diese frühere Exposition weniger als 3 Monate zurückliegt. Eine Zirrhose, eine Virushepatitis oder andere vorliegende Lebererkrankungen können ein Grund dafür sein, eine Sedierungsmethode ohne Anwendung von Isofluran zu wählen.

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 sollte nach der letztmaligen Einnahme eines MAO-Hemmers 15 Tage lang vermieden werden.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

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

Diese dürfen während einer Sedierung mit Isofluran wegen des Risikos 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, Psychostimulanzien, Appetitzügler, Ephedrin und seine Derivate):

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

Adrenalin als subkutane oder gingivale Injektion:

Es besteht das Risiko schwerer ventrikulärer Arrhythmien als Folge einer erhöhten Herzfrequenz. 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 einer additiven negativ inotropen Wirkung Vorsicht geboten.

Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa:

Opioide, Benzodiazepine und andere Sedativa können zu einer Atemdepression führen und sollten bei gleichzeitiger Anwendung mit Isofluran mit Vorsicht angewendet werden.

Muskelrelaxanzien:

Die Wirkung aller gewöhnlich angewandten Muskelrelaxanzien wird durch Isofluran signifikant verstärkt, wobei die Auswirkung auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien am stärksten ist. Neostigmin antagonisiert die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, hat aber keinen Einfluss auf die muskelrelaxierende Wirkung von Isofluran.

Isoniazid:

Die Anwendung von Isofluran und Isoniazid kann zu einer Potenzierung der hepatotoxischen Wirkung 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. Sedaconda sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder dessen Metaboliten 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 beeinflussen. Nach einer Sedierung mit Isofluran darf der Patient mindestens 24 Stunden kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Veränderungen im Verhalten und der geistigen Leistungsfähigkeit können bis zu 6 Tage nach einer Anaesthetie mit Isofluran anhalten. Dies ist zu berücksichtigen, wenn Patienten wieder ihre Alltagsaktivitäten aufnehmen, einschließlich dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei der Anwendung von Isofluran beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen eine dosisabhängige Folge der pharmakophysiologischen Wirkungen von Isofluran und beinhalten Atemdepression, Hypotonie und Arrhythmien. Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und unerwünschte Leberreaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das Auftreten eines Herzstillstands wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Inhalationsanästhetika einschließlich Isofluran beobachtet.

Tabellarische Liste 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 nach dem Inverkehrbringen bei der Anwendung von inhaliertem Isofluran zur Allgemeinanästhesie berichtet wurden. Die Häufigkeiten sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, daher sind die Häufigkeiten als „Nicht bekannt“ kategorisiert.

Tabelle 1 Zusammenfassung der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen

Systemorganklasse	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	Agitiertheit Delirium Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt Nicht bekannt	Konvulsion Störung der geistigen Leistungsfähigkeit
Herzerkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt 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 des Mediastinums	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Bronchospasmus Dyspnoe ¹ Keuchende Atmung 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 Schädigung der Leberzellen ² Erhöhter Bilirubinspiegel im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Gesichtsschwellung ¹ Kontaktdermatitis ¹ Hautausschlag ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt Nicht bekannt	Myoglobinurie Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt Nicht bekannt	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut Verringerter Harnstoffspiegel im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Maligne Hyperthermie ² Beschwerden im Brustbereich ¹ Schüttelfrost

Untersuchungen	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt	Erhöhte Leukozytenzahl ¹ Erhöhte Leberenzymwerte ² Erhöhte Fluoridwerte ¹ Anormales EEG Verringerter Cholesterinspiegel im Blut Alkalische Phosphatase im Blut verringert Erhöhter Kreatinphosphokinase- spiegel im Blut
	Nicht bekannt	
	Nicht bekannt	

¹Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

²Siehe Abschnitt 4.4

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sedaconda 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 Sedaconda sediert wurden.

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

Systemorganklasse	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 selbst bei Abwesenheit von chirurgischem Stress beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, keuchende Atmung, Beschwerden im Brustbereich, Gesichtsschwellungen oder anaphylaktische Reaktionen) berichtet, insbesondere in Zusammenhang mit berufsbedingter Langzeitexposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden durch klinische Untersuchungen bestätigt (z. B. durch Methacholin-Provokationstests). Die Ätiologie der unter der Einwirkung von Inhalationsanästhetika beobachteten anaphylaktischen Reaktionen ist jedoch ungeklärt, bedingt durch den verzerrenden Effekt bei gleichzeitiger Exposition gegenüber mehreren Arzneimitteln, von denen viele bekanntermaßen solche Reaktionen hervorrufen können.

Anorganisches Fluorid im Serum

Während und nach der Isofluran-Sedierung kann eine geringfügige Erhöhung der anorganischen Fluoridkonzentration im Serum auftreten, die durch geringen biologischen Abbau des Arzneimittels bedingt ist.

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 Anwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten während der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am stärksten gefährdet 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 Anwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten während der postoperativen Phase (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Höhere Isofluran-Konzentrationen können zu Hypotonie und Atemdepression führen. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Atmung wird empfohlen. Bei einer hohen Überdosierung sorgt das Entfernen von Sedaconda ACD für die schnellste Elimination. In weniger schweren Fällen wird die Spritzenpumpe ausgestellt, bis die Isofluran-Konzentration abgefallen ist.

Gegebenenfalls sind unterstützende Maßnahmen erforderlich, um Hypotonie und Atemdepression, die durch eine übermäßig 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 akzeptiert, dass volatile 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. Volatile Anästhetika haben im Allgemeinen auch Wirkorte im Rückenmark, die zur Relaxation 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 Reduzierung 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 zerebral vasodilatatorische Wirkung, siehe Abschnitt 4.4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sedaconda 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 eine mechanische Beatmung benötigten 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-Opioide 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

Sedaconda war Propofol in Bezug auf die Zeit bis zur 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 angewendet: 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, Agitiertheit, 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 Sedaconda eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen 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 nach der Inhalation von Isofluran erfolgt schnell.

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 resorbierten 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 Abschnitte 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.

In Studien an Ratten wurden sowohl unter kontinuierlicher Isofluran Exposition über 48 Stunden als auch unter wiederholter Isofluran Exposition für 6 Stunden/Tag über 28 Tage histologische Veränderungen des Hodengewebes variabler Ausprägung festgestellt, die bei den Ratten, die einer 14-tägigen expositionsfreien Erholungsphase nach Isofluran Exposition ausgesetzt waren, deutliche Anzeichen einer Erholung zeigten. Bei Hunden wurden weder nach 48 Stunden kontinuierlicher Isofluran-Exposition noch nach wiederholter Isofluran-Exposition über 4 Stunden/Tag über 28 Tage histologische Hodenveränderungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannten Inkompatibilitäten

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

Braunglas-Flasche Typ III, nominal 100 ml oder 250 ml, mit schwarzem Schraubdeckel 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 den Schraubdeckel der Sedaconda Flasche und schrauben Sie den Sedaconda Fülladapter wie in der dem Fülladapter beiliegenden Gebrauchsanleitung beschrieben auf. Sobald der Fülladapter und die dazugehörige Schutzkappe an der Flasche angebracht sind, ersetzen diese den Schraubdeckel. Setzen Sie die Schutzkappe des Adapters zwischen den Anwendungen auf den Adapter.

Restgaselimination und Arbeitssicherheit

Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um ein Verschütten oder unbeabsichtigtes Austreten des Wirkstoffes und damit eine Raumluftkontamination während der Anwendung von Sedaconda zu vermeiden. Zu diesen Vorsichtsmaßnahmen gehören eine angemessene allgemeine Belüftung in den Räumlichkeiten der Intensivtherapie, die Verwendung eines optimalen Restgaseliminationssystems, Arbeitsvorschriften zur Minimierung von Leckagen und unbeabsichtigten Gasaustritten während der Anwendung von Sedaconda, sowie die routinemäßige Wartung der verwendeten Geräte und Materialien zur Minimierung von Leckagen. Solche Vorsichtsmaßnahmen haben sich als wirksam erwiesen, um die berufliche Exposition 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, Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

7002244.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24.09.2021

10. STAND DER INFORMATION

02.05.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig