

28. februar 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Sedaconda, væske til inhalationsdamp

0. D.SP.NR.
32312

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Sedaconda

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Isofluran 100 % V/V.

3. LÆGEMIDDELFORM
Væske til inhalationsdamp

Klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Sedaconda er indiceret til sedation af mekanisk ventilerede voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover under intensiv behandling.

4.2 Dosering og administration
Sedaconda bør kun administreres af sundhedspersonale, der er fortrolige med håndteringen af mekanisk ventilerede patienter, administrationsanordningen Sedaconda ACD (*Anaesthetic Conserving Device*) og isoflurans farmakodynamik.

Isofluran bør kun administreres i et passende udstyret miljø og af sundhedspersonale, der er oplært i håndtering af flygtige anæstetika (se pkt. 6.6).

Sedaconda bør kun leveres via Sedaconda ACD, da virkningen og sikkerheden af sedation med inhaleret isofluran kun er klarlagt ved brug af Sedaconda ACD. Sedaconda bør kun anvendes til intuberede eller tracheostomerede patienter med beskyttede luftveje.

Under sedationen bør der foretages klinisk vurdering af sedationsdybde ved brug af en valideret klinisk sedationsskala, såsom Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) eller

Comfort Behaviour (COMFORT-B) Scale, til vejledning af dosis. Det er nødvendigt at monitorere leverede og slut-tidal-koncentrationer af isofluran regelmæssigt for at opretholde slut-tidal-koncentrationer inden for de grænser, der er angivet i doseringsafsnittet nedenfor.

Priming- og bolusdoser bør aldrig udføres manuelt, se brugervejledningen, der udleveres sammen med Sedaconda ACD.

Dosering

Priming

Når behandlingen påbegyndes, skal Sedaconda ACD-anæstesimiddelslangen primes med et volumen på 1,2 ml.

Voksne:

Startdosis og dosistitrering

Den anbefalede sprøjtepumpehastighed er 3 ml/time. Justering af pumpehastigheden bør ske i trin af 0,5-1,0 ml/time. For at øge sedationen hurtigt kan der gives en programmeret bolus på 0,3-0,5 ml via pumpen. Andre sedativa kan normalt stoppes, når behandling med Sedaconda er startet.

Vedligeholdelsesdosis

Sprøjtepumpehastigheden for et givent sedationsmål skal justeres for at matche patientens minutventilation (MV). Stigende MV kræver normalt en øgning af pumpehastigheden for at opretholde isoflurans påkrævede slut-tidal-koncentration og sedationsniveauet.

Ved fravær af andre sedativa, men med igangværende intravenøs opioid-administration, er typiske vedligeholdelsespumpehastigheder for at opnå RASS -1 til -4 cirka 0,4 ml/time pr. liter MV, svarende til en pumpehastighed på cirka 3 ml/time for en patient med et MV på 7 liter.

Pædiatriske patienter i alderen 3-17 år:

Startdosis og dosistitrering

Den anbefalede initiale sprøjtepumpehastighed er 2 ml/time. Justering af pumpehastigheden bør ske i trin af 0,5-1,0 ml/time. For at øge sedationen hurtigt kan der gives en programmeret bolus på 0,2-0,3 ml via pumpen. Andre sedativa kan normalt stoppes, når behandling med Sedaconda er startet.

Vedligeholdelsesdosis for standard Sedaconda ADC-placering

Ved fravær af andre sedativa, men med igangværende intravenøs opioid-administration, er typiske vedligeholdelsespumpehastigheder for standard Sedaconda ADC-placering af Y-stykket cirka 0,35 ml/time pr. liter MV, svarende til en pumpehastighed på cirka 1,4 ml/time for en patient med et MV på 4 liter.

Vedligeholdelsesdosis for alternativ Sedaconda ADC-placering

Ved fravær af andre sedativa, men med igangværende intravenøs opioid-administration, er typiske vedligeholdelsespumpehastigheder for alternativ Sedaconda ADC-placering på den inspiratoriske side cirka 1,5 ml/time pr. liter MV, svarende til en pumpehastighed på cirka 6 ml/time for en patient med et MV på 4 liter.

Langvarig brug

Der er begrænset klinisk erfaring ved kontinuerlig brug af isofluran i længere end 48 timer. Isofluran bør kun bruges længere end 48 timer, hvis fordelene opvejer den mulige risiko. Der bør tages særlige hensyn til reversible neurologiske symptomer efter længerevarende anvendelse hos små børn, se pkt. 5.1.

Andre betingelser:

Pumpehastigheden bør justeres til det specifikke sedationsmål under hensyntagen til patientens alder og medicinske tilstand samt samtidig centralt virkende sedativa. Pumpehastigheder på op til 14 ml/time kan være påkrævet. Dosisbehovet øges normalt ikke over tid, medmindre samtidig centralt virkende sedativa seponeres under behandlingen.

Den maksimale anbefalede længerevarende slut-tidal-koncentration af isofluran under sedation er 1,0 %, selvom der i korte perioder kan anvendes op til 1,5 %, f.eks. under kortvarige procedurer (f.eks. ved flytning af patienten), hvor lidt dybere sedation er påkrævet. Der kan gives en programmeret bolus på 0,3-0,5 ml til voksne og 0,2-0,3 ml til pædiatriske patienter via pumpen ved kortvarige procedurer eller for at øge sedationen hurtigt.

Under procedurer, der involverer instrumentering af luftvejene, f.eks. bronkoskopi, kan det være nødvendigt at anvende andre korttidsvirkende sedativa for at opretholde tilstrækkelig sedation.

Klinisk evaluering af sedationsniveau

I de første to timer, eller indtil den ønskede sedationsdybde er nået og er stabil, anbefales hyppige evalueringer af sedationsniveauet ved brug af en valideret sedationsskala til at vejlede dosistitrering. Herefter bør sedationsdybden vurderes minimum hver 4. time.

Under kontinuerlig neuromuskulær blokade kan klinisk evaluering af sedationsdybden være vanskelig at foretage. Hos disse patienter er slut-tidal-koncentrationen af isofluran informativ.

Særlige populationer

Ældre

Hos voksne er stigende alder forbundet med større følsomhed over for isofluran, og derfor kan lavere doser være påkrævede hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 5.2.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat leverfunktion, se pkt. 5.2. Isofluran bør anvendes med forsigtighed hos patienter med cirrose, viral hepatitis eller præeksisterende leversygdom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sedaconda bør ikke anvendes til spædbørn og børn under 3 år, da sikkerheden og virkningen hos denne population ikke er klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Generelt:

Sedaconda er til inhalation.

Sedaconda bør kun administreres via Sedaconda ACD og leveres fra Sedaconda-sprøjten, der er påfyldt ved brug af Sedaconda påfyldningsadapteren. Sedaconda er en modificeret passiv varme- og fugtveksler (*Heat and Moisture Exchanger*, HME) og tilføjer således *dead space* til vejtrækningskredsløbet. Patientens ventilationsstatus bør tages i betragtning, når størrelsen af Sedaconda ACD vælges, se Brugervejledningen, der udleveres sammen med Sedaconda ACD.

Sedaconda bør have stuetemperatur, når det anvendes. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger om anvendelse af Sedaconda påfyldningsadapteren.

Pædiatriske patienter i alderen 3-17 år:

For patienter med tidal-voluminer på > 200 ml kan standardplaceringen af Sedaconda ACD-S på Y-stykket på vejtrækningskredsløbet normalt anvendes. For patienter med tidal-voluminer på 30-200 ml, som ikke tåler det yderligere *dead space* af Sedaconda ADS-S, eller som har brug for aktiv befugtning, bør Sedaconda ACD fastgøres på den alternative placering på den inspiratoriske side af respiratoren. Se Brugervejledningen for Sedaconda ACD for yderligere oplysninger om placering på den inspiratoriske side. Placeringen på den inspiratoriske side benytter, i modsætning til standardplaceringen, kun Sedaconda ACD evaporator-funktionen. Ved denne placering er der ingen refleksion af isofluran, varme eller fugt, og derfor er aktiv befugtning med tilslutning mellem Sedaconda ACD og endotrakeal tube påkrævet.

4.3 Kontraindikationer

Sedaconda er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for isofluran eller andre halogenerede, flygtige anæstetika.

Det er også kontraindiceret til patienter med kendt eller formodet genetisk følsomhed for malign hypertermi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der kan forekomme hypotension og respirationsdepression, når dosis af isofluran øges og sedationen gøres dybere. Omvendt kan der forekomme let til moderat hypertension, når dosis reduceres eller behandlingen med isofluran afsluttes, især ved samtidig brug af vasoaktive lægemidler. Hos patienter, der skifter fra intravenøs sedation til sedation med isofluran, kan der forekomme forbigående hypotension umiddelbart efter opstart af isofluran-administrationen, og det kan være forbundet med slut-tilal-koncentrationerne af isofluran, se pkt. 4.8.

Anvendelse af isofluran til hypovolæmiske, hypotensive og svækkede patienter er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt. Der bør udvises forsigtighed ved administration af isofluran til sådanne patienter. Det bør overvejes at anvende en lavere dosis til disse

patienter. Der bør udvises ekstrem forsigtighed hos patienter med alvorligt shock, som ikke reagerer på vasopressorer.

Der er begrænset klinisk erfaring ved kontinuerlig brug af isofluran i længere end 48 timer. Isofluran bør kun bruges længere end 48 timer, hvis fordelene opvejer den mulige risiko. Der bør tages særlige hensyn til reversible neurologiske symptomer efter længerevarende anvendelse hos små børn, se pkt. 5.1.

Det intrakranielle tryk (ICP) kan stige lidt under sedation med isofluran, se pkt. 5.1. Der bør udvises forsigtighed, når isofluran administreres til patienter med forhøjet ICP. ICP skal monitoreres hos sådanne patienter, eller det skal overvejes at anvende en anden form for sedation.

Malign hypertermi

Hos særligt følsomme personer kan sedation med isofluran udløse en hypermetabolisk tilstand i skeletmuskulaturen, som fører til et stort oxygenbehov, og det kliniske syndrom kendt som malign hypertermi. Syndromet omfatter uspecifikke symptomer såsom muskelrigiditet, takykardi, takypnø, cyanose, arytmier og ustabilt blodtryk (det bør også bemærkes, at mange af disse uspecifikke tegn kan forekomme ved let anæstesi, akut hypoksi, sepsis osv.). En øgning af den overordnede metabolisme kan vise sig ved en forhøjet temperatur (som kan stige hurtigt tidligt eller sent i forløbet, men det er normalt ikke det første tegn på øget metabolisme). PCO_2 kan stige og PaO_2 og pH kan falde, og der kan forekomme hyperkaliæmi og basemangel. Behandling af malign hypertermi omfatter afbrydelse af behandling med udløsende lægemidler (f.eks. isofluran), administration af intravenøs dantrolennatrium og nødvendig understøttende behandling. En sådan behandling bør omfatte kraftig bestræbelse på at genetablere kropstemperaturen til normal, nødvendig respiratorisk og cirkulatorisk støtte og genetablering af elektrolyt-væske-syre-base balancen (se produktresuméet for intravenøs dantrolennatrium for yderligere information om håndtering af patienten). Der kan forekomme nyresvigt senere.

Hyperkaliæmi

Anvendelse af inhalerede anæstesimidler er blevet forbundet med sjældne tilfælde af stigninger i serumkalium, som har resulteret i hjertearytmier og død hos pædiatriske patienter i tiden efter operationen. Patienter med latent samt åbenbar neuromuskulær sygdom, særligt Duchennes muskeldystrofi, synes at være mest udsatte. Samtidig anvendelse af succinylcholin er blevet forbundet med de fleste, men ikke alle, af disse tilfælde. Patienterne oplevede også signifikante stigninger i serumkreatinkinase-niveauet og i nogle tilfælde ændring i sammensætningen af urinen med myoglobinuri. På trods af symptomligheder med malign hypertermi, viste ingen af disse patienter tegn eller symptomer på muskelrigiditet eller hypermetabolisk tilstand. Tidlig og aggressiv intervention i behandlingen af hyperkaliæmi og resistente arytmier anbefales, ligesom efterfølgende undersøgelse for latent neuromuskulær sygdom.

Generelt

Isofluran kan forårsage respirationsdepression, hvilket kan forstærkes af narkotisk præmedicinering eller andre lægemidler, der forårsager respirationsdepression, se pkt. 4.8.

Alle almindeligt anvendte muskelrelaksantia forstærkes markant af isofluran. Virkningen er kraftigst med ikke-depolariserende muskelrelaksantia.

En potensering af neuromuskulær træthed kan ses hos patienter med neuromuskulære sygdomme såsom myasthenia gravis. Isofluran bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af generel anæstesi, herunder isofluran, til patienter med mitokondriesygdomme.

Det er vigtigt at opretholde normal hæmodynamik for at undgå myokardieiskæmi hos patienter med koronararteriesygdomme.

Der er rapporteret om QT-forlængelse forbundet med torsade de pointes (fatalt i enkeltstående tilfælde). Der bør udvises forsigtighed, når isofluran administreres til patienter med risiko for QT-forlængelse.

Det er rapporteret, at isofluran kan forårsage leverskade, der spænder fra milde forbigående stigninger i leverenzymmer til fatal levernekrose i meget sjældne tilfælde. Det er rapporteret, at tidligere eksponering for halogenerede carbonhydrid-anæstetika, især hvis intervallet er kortere end 3 måneder, kan øge risikoen for leverskader. Cirrose, viral hepatitis eller anden præeksisterende leversygdom kan være grund til at vælge en anden sedationsmetode end isofluran.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kombinationer, der frarådes

Ikke-selektive monoaminoxidase [MAO]-hæmmere

Risiko for krise under sedation. Brug af isofluran bør undgås i 15 dage efter den sidste indtagelse af en MAO-hæmmer.

Kombinationer, der kræver ekstra forholdsregler

Beta-sympatomimetika, såsom isoprenalin, og alfa- og beta-sympatomimetika, såsom adrenalin og noradrenalin

Disse lægemidler bør anvendes med forsigtighed under sedation med isofluran grundet potentiel risiko for ventrikulær arytmie, se pkt. 5.1.

Indirekte-virkende sympatomimetika (amfetaminer og derivater heraf, psykostimulantia, appetitregulerende midler, efedrin og derivater heraf)

Risiko for hypertension. Ideelt set bør brug af isofluran undgås flere dage efter den sidste indtagelse af indirekte-virkende sympatomimetika.

Adrenalin administreret ved subkutan eller gingival injektion

Risiko for alvorlig ventrikulær arytmie som følge af øget hjerterefrekvens. Begrænsede data tyder på, at subkutan infiltration af op til 0,25 mg (50 ml af 1:200.000 opløsning) adrenalin til en voksen på 70 kg ikke inducerer ventrikulære arytmier ved fravær af samtidig myokardie-hypoksi.

Betablokkere

Kardiovaskulære kompensationsreaktioner kan hæmmes af betablokkere.

Calciumantagonister, især dihydropyridin-derivater

Isofluran kan give markant hypotension hos patienter i behandling med calciumantagonister. Der bør udvises forsigtighed, når calciumantagonister bliver brugt samtidig med inhalationsanæstetika, herunder isofluran, grundet risikoen for yderligere negativ inotrop effekt.

Opioider, benzodiazepiner og andre sedativa

Opioider, benzodiazepiner og andre sedativa er forbundet med respirationsdepression, og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration med isofluran.

Muskelrelaksantia

Alle almindeligt anvendte muskelrelaksantia forstærkes markant af isofluran. Virkningen er kraftigst med ikke-depolariserende lægemidler. Neostigmin vil antagonisere virkningen af ikke-depolariserede muskelrelaksantia, men det har ingen indvirkning på den muskelafslappende effekt, der er forårsaget af isofluran selv.

Isoniazid

Samtidig anvendelse af isofluran og isoniazid kan føre til hepatotoksiske virkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller en begrænset mængde data om brugen af isofluran til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Isofluran har en afslappende virkning på uterus med mulig risiko for uterin blødning. Sedaconda bør ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om isofluran/metabolitter udskilles i modermælk. Da mange aktive stoffer udskilles i modermælk, bør der udvises forsigtighed, når isofluran administreres til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata fra brug hos mennesker. Dyrestudier viste ingen indvirkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner, se pkt. 5.3.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Dette lægemiddel kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindst 24 timer efter sedation med isofluran. Ændringer i adfærd og intellektuel funktion kan vare i op til 6 dage efter brug af isofluran som anæstetikum. Dette skal tages i betragtning, når patienterne genoptager normale daglige aktiviteter, herunder bilkørsel eller håndtering af komplicerede maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger, der opstår under administrationen af isofluran, er normalt dosisafhængige forværringer af de farmakofysiologiske virkninger og omfatter respirationsdepression, hypotension og arytmier. Potentielt alvorlige bivirkninger omfatter malign hypertermi, anafylaktiske reaktioner og leverpåvirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Der er blevet observeret hjertestop ved brug af universelle inhalationsanæstetika, herunder isofluran.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er kategoriseret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 viser bivirkninger, der er rapporteret fra erfaring efter markedsføring med administration af isofluran til generel anæstesi. Hyppighederne kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data, derfor er hyppighederne kategoriseret som "ikke kendt".

Tabel 1. Sammenlægning af de mest hyppige bivirkninger

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke kendt Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion ¹ Overfølsomhed ¹
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt Ikke kendt	Hyperkaliæmi ² Forhøjet glucose i blodet
Psykiske forstyrrelser	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Agitation Delirium Ændret stemningsleje
Nervesystemet	Ikke kendt Ikke kendt	Kramper Mental svækkelse
Hjerte	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Arytmi Bradykardi Hjertestop Elektrokardiogram, forlænget QT Takykardi Torsade de pointes
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt	Hypotension ²
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Bronkospasme Dyspnø ¹ Hvæsende vejrtrækning ¹ Respirationsdepression ² Laryngospasme
Mave-tarm-kanalen	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Ileus Opkastning Kvalme
Lever og galdeveje	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Levernekrose ² Hepotocellulær skade ² Forhøjet bilirubin i blodet
Hud og subkutane væv	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Hævelse i ansigtet ¹ Kontaktdermatitis ¹ Udslæt ¹
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt Ikke kendt	Myoglobinuri Rhabdomyolyse

Nyrer og urinveje	Ikke kendt Ikke kendt	Forhøjet kreatinin i blodet Nedsat urinstof i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Malign hypertermi ² Ubehag i brystregionen ¹ Kulderystelser
Undersøgelser	Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt Ikke kendt	Forhøjet antal hvide blodlegemer ¹ Forhøjede leverenzym ² Forhøjet flourid ¹ Unormalt elektroencefalogram Nedsat kolesterol i blodet Nedsat niveau af alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet

¹Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

²Se pkt. 4.4

Sedacondas virkning og sikkerhed til sedation hos mekanisk ventilerede voksne patienter ved brug af administrationsanordningen Sedaconda ACD blev evalueret i et randomiseret, kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie, SED001. En blandet kohorte af kirurgiske og medicinske patienter, der krævede mekanisk ventilation, var inkluderet. Patienterne blev randomiseret til isofluran (n = 150) eller propofol (n = 151) som eneste sedativum i op til 48 ± 6 timer eller til ekstubation. Tabel 2 viser hyppigheden af indrapporterede bivirkninger i dette studie hos patienter, der blev sederet med Sedaconda.

Tabel 2. Hyppigheden af bivirkninger under sedation med Sedaconda (n = 150) i studie SED001, undtaget hændelser indrapporteret af enkeltpatienter

Systemorganklasse (SOC) Foretrukket term	Hyppighed
Hjerte Takykardi Sinustakykardi	Almindelig Almindelig
Psykiske forstyrrelser Delirium Agitation	Almindelig Almindelig
Vaskulære sygdomme Hypotension	Almindelig
Undersøgelser Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Almindelig
Mave-tarm-kanalen Kvalme Opkastning	Almindelig Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Postoperativt delirium	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hvide blodlegemer

Forbigående stigning af hvide blodlegemer er observeret, selvom der ikke har været kirurgisk stress.

Overfølsomhed

Sjældne indrapporteringer af overfølsomhed (herunder kontaktdermatitis, udslæt, dyspnø, hvæsende vejrtrækning, ubehag i brystregionen, hævelse i ansigtet eller anafylaktiske reaktioner) er modtaget, især i forbindelse med lang tids erhvervsmæssig eksponering for inhalationsanæstetika, herunder isofluran. Disse reaktioner er blevet bekræftet af kliniske studier (f.eks. metacholin provokationstest). Ætiologien bag de anafylaktiske reaktioner, der er set under eksponering for inhalationsanæstesi, er imidlertid uklar grundet den samtidige påvirkning for flere andre lægemidler, hvoraf mange er kendt for at forårsage sådanne reaktioner.

Uorganisk fluorid i serum

Der kan forekomme en let forhøjet stigning af serumfluorid under og efter sedation med isofluran grundet den lave grad af biologisk nedbrydning af lægemidlet. Der er ingen data, der tyder på, at disse observerede niveauer af uorganisk fluorid i serum forårsager nyretoksicitet (gennemsnitligt 25 mikromol/l efter 48 timers sedation med isofluran i et studie, i overensstemmelse med andre studier med tilsvarende eller længere eksponering).

Særlige populationer

Neuromuskulære sygdomme

Brug af inhalationsanæstetika er blevet forbundet med sjældne tilfælde af forhøjet serumkalium-niveau, der har resulteret i hjerterytmier eller død hos pædiatriske patienter under den postoperative periode. Patienter med latent samt aktiv neuromuskulær sygdom, særligt Duchennes muskelatrofi, synes at være mest udsatte (se pkt. 4.4).

Ældre

Lavere koncentration af isofluran er normalt påkrævet for at opretholde sedation hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Brug af inhalationsanæstetika er blevet forbundet med sjældne stigninger af serumkalium-niveauet, som har medført hjerterytmier og død hos pædiatriske patienter under den postoperative periode, se pkt. 4.4.

Se pkt. 5.1 for en beskrivelse af det pædiatriske studie SED002. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos den pædiatriske population i SED002 svarer til dem hos voksne (tabel 2) med undtagelse af hypotension (meget almindelig, 20 %), bradykardi (almindelig, 3 %) og hallucinationer (almindelig, 3 %), som er mere almindeligt forekommende hos pædiatriske patienter. Hyppigheden af hypotension kan være dosisafhængig i forhold til stigende eksponering (slut-tidal-koncentrationer) for isofluran, det forekommer typisk umiddelbart efter opstart med isofluran og håndteres typisk ved dosisjusteringer af isofluran eller hæmodynamisk behandling med væsker eller vasoaktive lægemidler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

4.9 Overdosering

Højere koncentrationer af isofluran kan inducere hypotension og respirationsdepression. Det anbefales at overvåge blodtryk og respiration tæt. Ved alvorlig overdosering vil afmontering af Sedaconda ACD resultere i den hurtigste elimination. I mindre alvorlige tilfælde kan sprøjtepumpen stoppes indtil isofluran-koncentrationen er faldet. Understøttende foranstaltninger kan være nødvendige for at korrigere hypotension og respirationsdepression som følge af overdrevent dybe sedationsniveauer.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nervesystemet, anaesthetica, generelle, halogenerede kulbrinter, ATC-kode: N 01 AB 06.

Virkningsmekanisme

Isofluran har sedative og anæstetiske egenskaber. Selvom den nøjagtige anæstetiske virkningsmekanisme ikke er fuldt forstået, antages det almindeligvis, at flygtige anæstetika ændrer den neurale funktion ved modulering af excitatorisk og inhibitorisk synaptisk transmission. Den anæstetiske virkning af isofluran menes at være medieret af flere mekanismer, herunder agonistiske virkninger på neurotransmitter-medierede ionkanaler, såsom gammaaminobutansyre (GABA) og glycin-receptorer, og antagonistiske virkninger på N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer i centralnervesystemet, for at producere amnesi og sedation. Flygtige anæstetika har almindeligvis også virkningssteder i rygmærven, der bidrager til afslapning af skeletmuskulaturen og hæmning af afferent nociceptiv signalering.

Farmakodynamisk virkning

Isofluran inducerer dosisafhængig stigende sedationsdybde ved slut-tidal-koncentrationer på cirka 0,2 % til 1,0 % hos mekanisk ventilerede patienter.

Isofluran har lav opløselighed (blod/gas fordelingskoefficient er 1,4), hvilket muliggør en hurtig og forudsigelig indtræden og ophør af sedation. Tilbagevenden til vågenhed som tid til tilbagevenden til RASS ≥ 0 (rolig og opmærksom) og kognitiv bedring, vurderet som evnen til at følge verbale kommandoer, forekommer typisk mellem 10 og 60 minutter efter afslutningen af isofluran-administration.

Blodtrykket reduceres i direkte relation til øgede isofluran-koncentrationer, primært på grund af perifer vasodilatation, se pkt. 4.4.

Isofluran ved slut-tidal-koncentrationer på 0,6 % eller derover inducerer bronkodilatation ved nedsættelse af muskeltonus i glat muskulatur i luftvejene hos patienter, der er

refraktære over for beta-agonister. Mekanismen kan involvere frigivelse af nitrogenoxid og prostaglandiner fra endotelet.

Der er blevet observeret anti-epileptiske virkninger ved slut-tidal-koncentrationer på cirka 0,8-0,9 %.

Isofluran har en cerebral vasodilatorisk virkning, se pkt. 4.4.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk virknings- og sikkerhedsstudie hos voksne (SED001):

Sedacondas virkning og sikkerhed til sedation hos mekanisk ventilerede voksne patienter ved brug af administrationsanordningen Sedaconda ACD blev evalueret i et randomiseret, kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie, SED001. En blandet kohorte af kirurgiske og medicinske patienter med en gennemsnitlig (SD) forenklet akut fysiologisk score II (SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score II*) på 43,1 ($\pm$ 17,7), der krævede mekanisk ventilation og sedation med mål-RASS på -1 til -4, var inkluderet. Patienterne blev randomiseret til isofluran (n = 150) eller propofol (n = 151) som eneste sedativum i op til 48 $\pm$ 6 timer eller til ekstubation, alt efter hvad der kom først. Der blev givet opioider intravenøst efter behov i henhold til adfærd-smerte-skalaen (BPS, *Behavioral Pain Scale*). Patienter, der stadig var intuberede efter 48 $\pm$ 6 timer, blev konverteret til standardbehandling.

Virkning af sedation i SED001

Det blev vist, at Sedaconda var non-inferiør i forhold til propofol med hensyn til tiden ved måldybden af sedation (RASS -1 til -4) (forskell i isofluran- *versus* propofol-gennemsnit - 0,452 %, 95 % CI -2,996 til 2,093). Patienterne befandt sig i mål-sedationsdybden over 90 % af tiden for både isofluran og propofol. Den gennemsnitlige RASS-score for dag 1 og dag 2 for den respektive behandling var sammenlignelig. Hos patienter, der blev behandlet med isofluran, var den gennemsnitlige (SD) pumpehastighed 0,4 ($\pm$ 0,2) ml/time pr. liter minutventilation. Dette gav en gennemsnitlig (SD) slut-tidal-koncentration af isofluran på 0,45 ($\pm$ 0,2) %.

Opvågning og tid til ekstubation

I SED001 var median (IQR) tid til opvågning, der nåede RASS $\geq$ 0 (rolig og opmærksom) efter afslutning af 48 timers sedation, 20 (10, 30) minutter i isofluran-gruppen og 30 (11, 120) minutter i propofol-gruppen.

Tiden til ekstubation var kort for størstedelen af patienterne i begge behandlingsarme. Patienterne i isofluran-gruppen havde en median (IQR) tid til ekstubation på 30 (10, 136) minutter, og patienterne i propofol-gruppen havde en median (IQR) tid til ekstubation på 40 (18, 125) minutter. 75 % af alle patienter var ekstuberede inden for to timer.

Behov for opioid og BPS-score i SED001

Mere end 98 % af patienterne fik opioid-analgesi under sedation i studiet, heraf fik størstedelen sufentanil. Behovet for opioid var signifikant lavere i isofluran-gruppen sammenlignet med propofol-gruppen i den totale sedationsperiode, $p = 0,04$. Den gennemsnitlige BPS-score forblev lav og var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme med en median på 3,1 i hver gruppe.

Klinisk virknings- og sikkerhedsstudie hos pædiatriske patienter i alderen 3-17 år (SED002):

Sedacondas virkning og sikkerhed til sedation hos mekanisk ventilerede pædiatriske patienter i alderen 3-17 år ved brug af administrationsanordningen Sedaconda ACD (hos patienter med tidal-voluminer 30 til 200 ml fastgjort på den inspiratoriske side af respiratoren) blev evalueret i et randomiseret, kontrolleret, åbent, assessor-blindet, klinisk multicenterstudie, SED002. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til sedation med Sedaconda (n = 61) eller midazolam (n = 33) i en forventet minimumsperiode på 12 timer op til 48 ± 6 timer. Kontinuerlige opioid-infusioner var tilladt under hele forsøgsbehandlingsperioden og kunne justeres som klinisk relevant. Hver patient fik ordineret en mål-sedationsdybde baseret op COMFORT-B-scorerne på 17 til 22 ("let" sedation), 11 til 16 ("moderat") eller 6 til 10 ("dyb"). Vurderingen af sedationsdybden blev udført af en assessor, der var blindet for forsøgsbehandlingen og for den ordinerede måldybde. Supplerende bolusdoser af propofol eller ketamin var tilladt i tilfælde af utilstrækkelig sedation.

Virkning af sedation i SED002

Det primære endepunkt var procentdelen af tid med tilstrækkeligt opretholdt sedation, ved fravær af supplerende sedation, inden for det ordinerede COMFORT-B-interval i en forventet minimumsperiode på 12 timer (op til 48 ± 6 timer). I det fulde analysedatasæt (n = 92) var Sedaconda non-inferiør i forhold til midazolam med hensyn til procentdel af tid ved den ønskede sedationsdybde (forskell i isofluran- *versus* midazolam-gennemsnit 6,6 %, 95 % CI -9,0 til 22,1). Patienterne befandt sig i mål-sedationsdybden i gennemsnit 68,9 % og 62,4 % af tiden for henholdsvis isofluran og midazolam.

For isofluran-behandlede patienter med standardplacering af Sedaconda ACD var den mediane (IQR) pumpehastighed 0,34 (0,21; 1,41) ml/time pr. liter minutventilation. For isofluran-behandlede patienter med alternativ placering af Sedaconda ACD på den inspiratoriske side var den mediane (IQR) pumpehastighed 1,46 (0,89; 2,0) ml/time pr. liter minutventilation. Disse pumpehastigheder gav en gennemsnitlig (SD) slut-tilal-koncentration af isofluran på 0,35 % ($\pm 0,15$) og 0,49 % ($\pm 0,20$) for patienter, der havde fået ordineret henholdsvis let/moderat og dyb sedation.

Behov for opioid

Behovet for opioid var lavere i isofluran-gruppen (p = 0,004). Den gennemsnitlige dosishastighed af opioider, omregnet til intravenøse fentanyl-ækvivalenter, var 2,1 (95 % CI 1,3; 2,9) *vs.* 4,6 (95 % CI 3,5; 5,6) µg/kg/time i henholdsvis isofluran- og midazolam-gruppen.

Supplerende sedation

Det gennemsnitlige (SD) antal af nødvendige bolusdoser til supplerende sedation var 1,4 (3,1) *vs.* 2,1 (3,9) i henholdsvis isofluran- og midazolam-gruppen.

Udvikling af tolerans

Baseret på behovet for isofluran- og opioid-dosis over tid var der ingen tegn på udvikling af tolerans efter korttidsbrug under sedation med isofluran i op til 48 timer.

Tid til ekstubation

Median (IQR) tid til ekstubation efter afslutning af sedation i studiet var signifikant kortere i isofluran-gruppen end i midazolam-gruppen, henholdsvis 0,75 (0,25; 1,50) vs. 1,09 (0,49; 5,50) timer ($p = 0,0107$).

Samtidig sympatomimetika og hyppighed af ventrikulær arytmi i studierne SED001 og SED002:

I studiet SED001 hos voksne patienter, hvor mere end 80 % af patienterne i begge grupper fik noradrenalin, forekom der ventrikulær arytmi hos 1 ud af 150 patienter sederet med isofluran. I studiet SED002 hos pædiatriske patienter i alderen 3 til 17 år, hvor 57 % af isofluran-patienterne fik noradrenalin og 21 % fik adrenalin, sås der ingen tilfælde af ventrikulær arytmi blandt de 61 patienter sederet med isofluran. Se pkt. 4.5.

Pædiatrisk population i alderen under 3 år

Der findes ingen pædiatriske virknings- eller sikkerhedsdata fra kontrollerede studier hos børn i alderen under 3 år, men isofluran er blevet brugt som sedativum hos børn. Erfaring fra adskillige mindre studier har rapporteret sedationsdoser, der er tilsvarende dem i studier hos voksne, på mellem 0,3 og 0,9 % slut-tidal-koncentration af isofluran.

Der er blevet observeret reversibel neurologisk dysfunktion hos børn i flere studier, primært hos meget små børn, ved sedation med isofluran i mere end 24 timer. Der blev generelt ikke set neurologisk dysfunktion ved sedation med isofluran i 12 timer eller derunder. De rapporterede neurologiske symptomer var ataksi, agitation, ikke-målbevidste bevægelser, hallucinationer og forvirring, der varede i op til 72 timer.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Generelt afhænger optagelsen af flygtige anæstetika af deres opløselighed, patientens hjerte minutvolumen og det alveolære-til-venøse partialtryk. Den alveolære optagelse sker hurtigt efter inhalation af isofluran.

Fordeling

Isofluran er stærkt lipofil og krydser hurtigt biologiske membraner. Blod/gas-koefficienten er 1,4 og hjerne/blod-koefficienten er 1,6. Efter hurtig alveolær optagelse ved inhalation, når blodbåren isofluran adskillige organer, hvor hjernen er det vigtigste målorgan.

Biotransformation

Isofluran undergår minimal biotransformation hos mennesker. Mindre end 0,2 % af det absorberede isofluran genfindes som inaktive metabolitter i urinen. Metabolismen er medieret af CYP2E1 og begynder med oxidation, hvilket fører til dannelse af trifluoreddikesyre (TFA) og difluormethanol. Difluormethanol metaboliseres yderligere til fluorid-ioner. Det gennemsnitlige niveau af uorganisk serumfluorid hos patienter, der får isofluran til sedation i op til 48 timer, er mellem 20 og 25 mikromol/l. Der er ikke rapporteret om tegn på nyreskade efter administration af isofluran.

Elimination

Eliminationen af isofluran sker næsten udelukkende i uændret form via luftvejene. I gennemsnit elimineres 95 % af isofluran på denne måde.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da udskillelse af isofluran via nyrerne er minimal, forventes der imidlertid ingen påvirkning af isofluran-eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Da metabolismen af isofluran er minimal, forventes der imidlertid ingen påvirkning af isofluran-eksponering hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Publicerede dyrestudier (inklusive primater) ved doser, der resulterer i let til moderat anæstesi, viser, at brug af anæstetika i perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese resulterer i celletab i den udviklende hjerne, der kan være forbundet med vedvarende kognitive defekter. Den kliniske betydning af disse non-kliniske fund er ikke kendt.

Virkningerne på fertilitet blev undersøgt hos han- og hunrotter, der blev udsat for anæstesi-koncentrationer af isofluran før parring. Isofluran havde ingen indvirkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Studier i hunmus eksponeret for isofluran før og under drægtighed, og hanmus eksponeret for isofluran gennem spermatogenese og under parring, viste ingen negative virkninger på reproduktiviteten.

I rottestudier med 48 timers kontinuerlig isofluran-eksponering samt gentagen eksponering i 6 timer/dag i 28 dage blev der observeret varierende grader af histologiske forandringer af testiklerne, med tydelige tegn på restitution hos rotter, der fik en eksponeringsfri restitutionsperiode på 14 dage efter isofluran-eksponering. Hos hunde blev der ikke observeret histologiske forandringer af testiklerne, hverken efter 48 timers kontinuerlig isofluran-eksponering eller efter gentagen eksponering i 4 timer/dag i 28 dage.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ingen

6.2 Uforligeligheder

Der er ingen kendte uforligeligheder.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Efter påsætning af Sedaconda påfyldningsadapteren: 14 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet type III glasflaske med et nominelt volumen på 100 ml eller 250 ml med sort skruelåg og polyethylenkegle.

Pakningsstørrelser

6×100 ml og 6×250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sedaconda påfyldningsadapter

Fjern låget fra Sedaconda-flasken og fastgør Sedaconda påfyldningsadapteren som vist i opsætningsvejledningen, som udleveres sammen med påfyldningsadapteren. Når den er fastgjort til flasken, erstatter påfyldningsadapteren og den medfølgende støvhætte låget. Sæt adapter-støvhætten på adapteren mellem brug.

Rensning og arbejdsmiljø

Der bør tages forholdsregler for at undgå spild og rumforurening under behandlingen med Sedaconda. Sådanne forholdsregler omfatter tilstrækkelig almen ventilation på intensivstuen, brug af et velegnet rensningssystem, arbejdsgange der mindsker lækager og spild, mens Sedaconda anvendes, og rutinemæssig vedligeholdelse af udstyr for at begrænse lækager. Sådanne forholdsregler er påvist at være effektive til at holde eksponeringen af personalet på et lavt niveau.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

65438

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

30. august 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. februar 2025