

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sedaconda 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

Sedaconda 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

Sedaconda 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 conservation 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).

Sedaconda 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. Sedaconda 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 Sedaconda 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 Sedaconda 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

Sedaconda 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

Sedaconda est administré par voie inhalée.

Sedaconda 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 (HME) 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.

Sedaconda 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

Sedaconda 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 pression intracrânienne (PIC) et 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 PCO_2 peut augmenter et la PaO_2 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 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 s'utiliser 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 de 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.

Opioïdes, benzodiazépines et autres médicaments sédatifs :

Les opioïdes, 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. Sedaconda 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 Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique ¹ Hypersensibilité ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie ² Augmentation de la glycémie
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Agitation Delirium Altération de l'humeur
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Convulsion 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	Bronchospasme Dyspnée ¹ Respiration sifflante ¹

	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire ² Laryngospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée	Iléus Vomissements Nausées
Affections hépato-biliaires	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	Myoglobulinurie 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 Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

¹Voir rubrique 4.8 Description d'effets indésirables particuliers

²Voir rubrique 4.4

L'efficacité et l'innocuité de Sedaconda pour la sédation chez les patients adultes sous ventilation artificielle utilisant le dispositif d'administration Sedaconda ACD ont été évaluées dans un essai clinique randomisé, contrôlé, 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 Sedaconda.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables lors de la sédation avec Sedaconda (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

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence
Terme préférentiel	
Investigations Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Fréquent
Affections gastro-intestinales Nausées Vomissements	Fréquent Fréquent
Blessures, empoisonnements et complications procédurales Delirium postopératoire	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 (p. ex., 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 vu 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 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 Sedaconda pour la sédation chez les patients sous ventilation artificielle avec le dispositif d'administration Sedaconda ACD ont été évaluées dans le cadre de l'étude SED001, une étude clinique randomisée, contrôlée, multicentrique et en ouvert. 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 $\pm$ 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 $\pm$ 6 heures ont été reconvertis aux soins standard.

Efficacité de la sédation dans l'étude SED001

Il a été démontré que Sedaconda 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 $\geq$ 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 SEDACONDA 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 SEDACONDA (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), SEDACONDA 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) $\mu\text{g/kg/h}$ 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 des 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 et 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 ambré de type III au volume nominal de 100 ml ou 250 ml, doté 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 manipulation

Adaptateur de remplissage Sedaconda

Retirez le bouchon du flacon Sedaconda 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 antipoussière qui l'accompagne remplaceront le bouchon. Placez le capuchon antipoussière 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 Sedaconda. 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 Sedaconda 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

Suède

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

BE590062

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

Date de première autorisation : 6 septembre 2021

Date de dernier renouvellement : 7 janvier 2026

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sedaconda 100% V/V vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isofluraan 100 % V/V

3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp

Heldere en kleurloze vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

Dosering

Priming

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

Volwassenen:

Startdosering en dosistitratie

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

Onderhoudsdosering

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

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

Pediatrische patiënten van 3 tot 17 jaar:

Startdosering en dosistitratie

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

Onderhoudsdosis voor de standaard Sedaconda ACD-plaatsing

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

Onderhoudsdosis voor de alternatieve Sedaconda ACD-plaatsing

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

Langdurig gebruik

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

Andere overwegingen:

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

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

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

Klinische evaluatie van het sedatieniveau

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Isofluraan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met levercirrose, virale hepatitis of een andere reeds bestaande leverziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Algemeen:

Sedaconda is voor inhalatie.

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

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

Pediatrische patiënten van 3 tot 17 jaar:

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

isofluraan, warmte of vocht en daarom is actieve bevochtiging vereist, aangesloten tussen de Sedaconda ACD en de endotracheale tube.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

Maligne hyperthermie

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

Hyperkaliëmie

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

name de ziekte van Duchenne, lijken het meest kwetsbaar. Gelijktijdig gebruik van succinylcholine hing in de meeste, maar niet alle, gevallen hiermee samen. Bij deze patiënten trad ook een aanzienlijke verhoging van de serumcreatinekinasespiegel op, en in sommige gevallen veranderingen in de urine overeenkomend met myoglobulinurie. Ondanks de gelijkenis in kenmerken met maligne hyperthermie vertoonden geen van deze patiënten tekenen of symptomen van stijfheid of hypermetabole toestand van de spieren. Snelle en krachtige behandeling van hyperkaliëmie en resistente aritmieën wordt aanbevolen, net zoals vervolgonderzoek van de patiënt op aanwezigheid van een latente neuromusculaire aandoening.

Algemeen

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die worden afgeraden

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

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

Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen

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

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

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

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

Adrenaline, als subcutane of gingivale injecties:

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

Bètablokkers:

Bètablokkers kunnen cardiovasculaire compensatiemechanismen belemmeren.

Calciumantagonisten, met name dihydropyridinederivaten:

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

Opioiden, benzodiazepinen en andere sedatieve geneesmiddelen:

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

Spierverslappers:

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

Isoniazide:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. De patiënt mag niet autorijden en geen machines bedienen gedurende minimaal 24 uur na sedatie met isofluraan. Veranderingen in gedrag en intellectuele functie kunnen aanhouden tot 6 dagen na gebruik van

isofluraan als anestheticum. Hiermee moet rekening worden gehouden als patiënten hun dagelijkse activiteiten hervatten, waaronder autorijden en het bedienen van zware machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Tabel 1. Samenvatting van de meest voorkomende bijwerkingen

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

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

¹ Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Zie rubriek 4.4

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

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

Systeem Orgaan Klasse Voorkeursterm	Frequentie
Hartaandoeningen	
Tachycardie	Vaak
Sinus tachycardie	Vaak
Psychische stoornissen	
Delirium	Vaak
Agitatie	Vaak
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Vaak
Onderzoeken	
Creatinekinase in het bloed verhoogd	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Misselijkheid	Vaak
Braken	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Postoperatief Delirium	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aantal witte bloedcellen

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

Overgevoeligheid

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

Anorganisch fluoride in het serum

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

Speciale populaties

Neuromusculaire aandoeningen

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

Ouderen

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

Pediatrie patiënten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Hogere concentraties van isofluraan kunnen hypotensie en ademhalingsdepressie veroorzaken. Nauwlettende monitoring van bloeddruk en ademhaling wordt aanbevolen. Bij ernstige overdosering is het weghalen van de Sedaconda ACD de snelste manier van ingrijpen. In minder ernstige gevallen kan de spuitpomp worden gestopt totdat de isofluraan concentratie is gedaald. Ondersteunende maatregelen kunnen nodig zijn voor de behandeling van de hypotensie en ademhalingsdepressie die ontstaan zijn door de extreem diepe sedatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek bij volwassenen (SED001):

De werkzaamheid en veiligheid van Sedaconda voor de sedatie van mechanisch beademde volwassen patiënten met behulp van het Sedaconda ACD toedieningsysteem werden geëvalueerd in een

gerandomiseerd, gecontroleerd, open, multicentrisch klinisch onderzoek: SED001. Daarin werd een gemengd cohort opgenomen van chirurgische en medische patiënten met een gemiddelde (SD) *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) van 43,1 (SD: $\pm 17,7$) die mechanische beademing en sedatie met een gewenste RASS van -1 tot -4 nodig hadden. Patiënten werden gerandomiseerd naar isofluraan (n = 150) of propofol (n = 151) als enige sedativa gedurende 48 ± 6 uur of tot extubatie, afhankelijk van wat als eerste optrad. Intraveneuze opioïden werden gegeven naar behoefte volgens de *Behavioural Pain Scale* (BPS). Patiënten die na 48 ± 6 uur nog steeds geïntubeerd waren, werden overgezet op standaardzorg.

Effectiviteit van sedatie in SED001

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

Ontwaken en tijd tot extubatie

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

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

Opioïdenbehoefte en BPS-scores in SED001

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

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

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

Werkzaamheid van sedatie in onderzoek SED002

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

gemiddeld 68,9% en 62,4% van de tijd op de beoogde sedatiediepte voor respectievelijk isofluraan en midazolam.

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

Opioïdenbehoefte

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

Aanvullende sedatie

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

Ontwikkeling van tolerantie

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

Tijd voor extubatie

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

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

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

Pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar

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

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

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Tijdens studies bij ratten werden verschillende gradaties van histologische testiculaire veranderingen opgemerkt, zowel bij 48 uur continue blootstelling aan isofluraan als bij herhaalde blootstelling van 6 uur per dag gedurende 28 dagen, met duidelijke tekenen van herstel bij ratten die, na blootstelling aan isofluraan, een herstelperiode van 14 dagen zonder blootstelling kregen. Bij honden werden geen histologische testiculaire veranderingen waargenomen na 48 uur continue blootstelling aan isofluraan of na herhaalde blootstelling van 4 uur/dag gedurende 28 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekende gevallen van onverenigbaarheid.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na bevestiging van de Sedaconda-vuladapter: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De Sedaconda-vuladapter

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

Afvoer en werkomgeving

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

Verwijdering

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

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

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

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

BE590062

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 6 september 2021
Datum van laatste verlenging: 7 januari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 01/2026