

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sedaconda 100 % V/V væske til inhalasjonsdamp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Isofluran 100 % V/V (isofluran.)

3. LEGEMIDDELFORM

Væske til inhalasjonsdamp

Klar og fargeløs væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sedaconda er indisert til sedasjon av mekanisk ventilerte voksne og pediatriske pasienter fra 3 år som er under intensivbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Sedaconda skal kun administreres av medisinsk personell som er kjent med håndtering av mekanisk ventilerte pasienter, Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device) administreringssystem og isoflurans farmakodynamiske egenskaper.

Isofluran skal kun administreres i omgivelser som er tilstrekkelig utstyrt og av personell som er opplært i håndtering av flyktige anestetika (se pkt. 6.6).

Sedaconda skal kun administreres via Sedaconda ACD da effekt og sikkerhet for inhalasjonssedasjon med isofluran bare er vist ved bruk av Sedaconda ACD. Sedaconda skal kun brukes hos intuberte eller trakeostomerte pasienter med frie luftveier.

Under sedering skal en klinisk vurdering av sedasjonsdybde foretas ved hjelp av en validert klinisk sedasjonsskala, slik som Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) eller Comfort Behaviour Scale (COMFORT-B) som grunnlag for doseringen. Det er nødvendig å regelmessig overvåke tilført dose og endetidskonsentrasjonene av isofluran, for å opprettholde endetidskonsentrasjonene innenfor grensene angitt i doseringsanvisningen nedenfor.

Priming og bolusdoser skal aldri utføres manuelt, se bruksanvisningen som er vedlagt Sedaconda ACD.

Dosering

Priming

Når behandlingen igangsettes, skal slangen beregnet for anestesimiddel på Sedaconda ACD primes med et volum på 1,2 ml.

Voksne:

Startdose og dosetitrering

Anbefalt starthastighet for sprøytepumpen er 3 ml/time. Justeringer i pumpehastighet skal gjøres trinnvis med 0,5-1,0 ml/time. For å øke sedasjonen raskt, kan det gis en programmert bolus på 0,3-

0,5 ml via pumpen. Andre sedativer kan vanligvis stoppes umiddelbart når behandlingen med Sedaconda har startet.

Vedlikeholdsdose

Hastigheten for sprøytepumpen for et gitt sedasjonsmål må justeres i henhold til pasientens minuttvolum. Økende minuttvolum krever vanligvis en økt pumpehastighet for å opprettholde nødvendige konsentrasjoner av isofluran ved siste del av tidevolumet og sedasjonsnivå.

Ved fravær av andre sedativer, men med pågående intravenøs opioidtilførsel, er en typisk vedlikeholdshastighet for pumpen for å oppnå RASS -1 til -4 ca. 0,4 ml/time per liter minuttvolum, noe som tilsvarer en pumpehastighet på ca. 3 ml/time for en pasient med et minuttvolum på 7 liter.

Pediatiske pasienter 3-17 år:

Startdose og dosetitrering

Anbefalt starthastighet for sprøytepumpen er 2 ml/time. Justeringer i pumpehastighet skal gjøres trinnvis med 0,5-1,0 ml/time. For å øke sedasjonen raskt, kan det gis en programmert bolus på 0,2-0,3 ml via pumpen. Andre sedativer kan vanligvis stoppes umiddelbart når behandlingen med Sedaconda har startet.

Vedlikeholdsdose for standard Sedaconda ACD plassering

Uten andre sedativer, men med pågående intravenøs opioid administrasjon, er typisk hastigheten for sprøytepumpen for standard Sedaconda ACD plassering ved Y-stykket ca. 0,35 ml/time per liter minuttvolum, noe som tilsvarer en pumpehastighet på ca. 1,4 ml/time for pasienter med et minuttvolum på 4 liter.

Vedlikeholdsdose for alternativ Sedaconda ACD plassering

Uten andre sedativer, men med pågående intravenøs opioid administrasjon, er typisk hastigheten for sprøytepumpen for alternativ Sedaconda ACD plassering på inspiratorisk side ca. 1,5 ml/time per liter minuttvolum, noe som tilsvarer en pumpehastighet på ca. 6 ml/time for pasienter med et minuttvolum på 4 liter.

Langvarig bruk

Det er begrenset erfaring med kontinuerlig bruk av isofluran med varighet utover 48 timer. Isofluran bør kun brukes utover 48 timer dersom fordelene oppveier den potensielle risikoen. Hos yngre barn skal det tas spesielt hensyn til reversible nevrologiske symptomer etter langvarig bruk, se pkt. 5.1.

Andre forhold:

Pumpehastigheten skal justeres til spesifikt ønsket sedasjonsnivå, der det tas hensyn til pasientens alder og allmenntilstand, i tillegg til samtidig administrering av sentraltvirkende sedativer. Det kan være behov for pumpehastigheter opptil 14 ml/time. Dosen som må tilføres øker vanligvis ikke over tid, med mindre samtidig administrering av sentraltvirkende sedativer avbrytes mens behandlingen pågår.

Maksimalt anbefalte isoflurankonsentrasjoner ved siste del av tidevolumet under langvarig sedasjon er 1,0 %, men opptil 1,5 % kan brukes i korte perioder, f.eks. under korte prosedyrer (f.eks. flytting av pasienten) som krever noe dypere sedasjon. For korte prosedyrer eller for å raskt øke sedasjonen, kan en programmert bolus på 0,3-0,5 ml for voksne og 0,2 -0,3 ml for pediatiske pasienter, gis via pumpen.

Under prosedyrer som involverer bruk av instrumenter i luftveiene, f.eks. bronkoskopi, kan det være nødvendig å bruke andre korttidsvirkende sedativer for å opprettholde tilstrekkelig sedasjon.

Klinisk vurdering av sedasjonsnivå

Som grunnlag for dosetitrering bør det i løpet av de to første timene, eller inntil ønsket sedasjonsdybde er oppnådd og stabil, foretas hyppige vurderinger av sedasjonsnivå ved hjelp av en validert sedasjonsskala. Deretter bør sedasjonsdybden vurderes minst hver 4. time.

Under kontinuerlig nevromuskulær blokade er det vanskelig å gjøre en klinisk vurdering av sedasjonsdybde. Hos disse pasientene er konsentrasjonen av isofluran ved siste del av tidevolumet nyttig å kjenne til.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Hos voksne er økende alder forbundet med større følsomhet overfor isofluran, og den nødvendige dosen kan derfor være lavere hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 5.2.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 5.2. Isofluran skal brukes med forsiktighet hos pasienter med cirrhose, viral hepatitt eller andre leversykdommer (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sedaconda skal ikke brukes til spedbarn og barn under 3 år da sikkerhet og effekt av Sedaconda hos denne populasjonen ikke er fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Generelt:

Sedaconda skal brukes til inhalasjon.

Sedaconda skal kun administreres via Sedaconda ACD og gis med Sedaconda-sprøyten, som er fylt ved bruk av Sedaconda påfyllingsadapter. Sedaconda ACD er en modifisert passiv varme- og fuktighetsutveksler (Heat and Moisture Exchanger, HME) og tilfører dermed dødvolume til pustekretsløpet. Pasientens ventilasjonsstatus skal tas i betraktning ved valg av størrelse på Sedaconda ACD, se bruksanvisningen som er vedlagt Sedaconda ACD.

Sedaconda skal være romtemperert under bruk. Se pkt. 6.6 for ytterligere informasjon for bruk av Sedaconda påfyllingsadapter.

Pediatriske pasienter 3-17 år:

For pasienter med tidevolum på >200 ml kan standard plassering av Sedaconda ACD-S ved Y-stykket på den respiratoriske sløyfen vanligvis brukes. For pasienter med tidevolum på 30-200 ml, som ikke kan tåle det ekstra død-volumet på Sedaconda ACD-S, eller som trenger aktiv fukting, bør Sedaconda ACD settes på alternativ plass på inspiratorisk side av ventilatoren. For mer informasjon om plassering på inspiratorisk side, se bruksanvisningen til Sedaconda ACD. I motsetning til standard plassering, utnytter den inspiratoriske siden forstøver funksjonen til Sedaconda ACD. Med denne plasseringen skjer det ingen tilbakeføring av isofluran, varme eller fuktighet, derfor er aktiv befukting påkrevet, koblet på mellom Sedaconda ACD og endotrakealtuben.

4.3 Kontraindikasjoner

Sedaconda er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor isofluran eller andre halogenerte flyktige anestetika.

Det er også kontraindisert hos pasienter med kjent eller mistenkt genetisk malign hypertermi-følsomhet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon og respirasjonsdepresjon kan forekomme når isoflurandosen økes og sedasjonen blir dypere. Mild eller moderat hypertensjon kan oppstå når dosen reduseres eller isofluranbehandling avsluttes, spesielt ved samtidig bruk av vasoaktive legemidler. Hos pasienter som overføres fra intravenøs sedasjon til isofluran sedasjon, kan det forekomme forbigående hypotensjon tidlig etter oppstart av isofluran administrasjonen og dette kan relateres til konsentrasjonen av isofluran ved siste del av tidevolumet, se pkt. 4.8.

Bruk av isofluran hos hypovolemiske, hypotensive og svekkede pasienter er ikke undersøkt i stor grad. Forsiktighet bør utvises når isofluran gis til slike pasienter. En lavere dose kan vurderes til disse pasientene. Ekstrem forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig sjokk som ikke responderer på vasopressorer.

Det er begrenset erfaring med kontinuerlig bruk av isofluran med varighet utover 48 timer. Isofluran bør kun brukes utover 48 timer dersom fordelene oppveier den potensielle risikoen. Hos yngre barn skal det tas spesielt hensyn til reversible nevrologiske symptomer etter langvarig bruk, se pkt. 5.1.

Under sedasjon med isofluran kan det intrakranielle trykket øke noe, se pkt. 5.1. Forsiktighet bør utvises når isofluran gis til pasienter med økt intrakranielt trykk og dette må derfor overvåkes hos slike pasienter, eller det bør vurderes andre modaliteter for sedasjon.

Malign hypertermi

Hos mottakelige personer kan isofluransedasjon utløse en hypermetabolsk tilstand i skjelettmuskelaturen, og dette fører til stort behov for oksygen og det kliniske syndromet malign hypertermi. Syndromet omfatter uspesifikke tegn som muskelrigiditet, takykardi, takypné, cyanose, arytmier og ustabil blodtrykk. (Det bør også bemerkes at mange av disse uspesifikke tegnene kan oppstå med lett anestesi, akutt hypoksi, sepsis etc.) En økning i den totale metabolismen kan vises ved en forhøyet temperatur (som raskt kan øke tidlig eller sent i tilfeller av økt metabolisme, men er vanligvis ikke det første tegnet på dette). PCO_2 kan øke og PaO_2 og pH kan avta, og hyperkalemi og baseunderskudd kan oppstå. Behandlingen inkluderer stopp i tilførsel av utløsende agens (f.eks. isofluran), intravenøs administrering av dantrolennatrium, og bruk av støttende behandling. Slik behandling omfatter kraftige tiltak for å gjenopprette normal kroppstemperatur, støttende respiratoriske og sirkulatoriske tiltak etter behov, og korrigering av forstyrrelser i elektrolytter, væskebalansen og syre-basebalansen. (Se produktinformasjonen for intravenøs dantrolennatrium for ytterligere informasjon om håndtering av pasienter.) Nedsatt nyrefunksjon kan oppstå senere.

Hyperkalemi

Bruk av anestesimidler til inhalasjon er forbundet med sjeldne økninger i kaliumnivåer i serum som har ført til hjerterytmier og død hos pediatrike pasienter i den postoperative fasen. Pasienter med latent eller definert nevromuskulær sykdom, særlig Duchennes muskeldystrofi, ser ut til å være mest utsatt. Samtidig bruk av succinylkolin er forbundet med de fleste, men ikke alle, tilfeller. Disse pasientene fikk også betydelige forhøyelse i serumkreatinkinasenivåer, og i noen tilfeller endringer i urinen i samsvar med myoglobinuri. Til tross for symptomlikheter med malign hypertermi, viste ingen av disse pasientene tegn på muskelrigiditet eller hypermetabolsk tilstand. Tidlig og aggressiv intervensjon for å behandle hyperkalemi og resistente arytmier er anbefalt, dette gjelder også påfølgende vurdering av latent nevromuskulær sykdom.

Generelt

Isofluran kan føre til respirasjonsdepresjon som kan være forsterket av narkotisk premedisinering eller andre legemidler som forårsaker respirasjonsdepresjon, se pkt. 4.8.

Isofluran øker i stor grad effekten av alle muskelavslappende midler som vanligvis benyttes, og effekten er mest uttalt for ikke-depolariserende muskelrelakserende midler.

En forsterkning av nevromuskulær fatigue kan ses hos pasienter med nevromuskulære sykdommer, slik som myasthenia gravis. Isofluran bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Forsiktighet bør utvises ved administrering av generelle anestetika, inkludert isofluran, til pasienter med mitokondriesykdommer.

Opprettholdelse av normal hemodynamikk er viktig for å unngå myokardiskemi hos pasienter med koronarsykdom.

Det er rapportert QT-forlengelse, assosiert med torsades de pointes (i sjeldne tilfeller fatale). Forsiktighet bør utvises når isofluran administreres til pasienter med risiko for QT-forlengelse.

Det er vist at isofluran kan forårsake leverskade, fra lette og forbigående økninger i leverenzymmer til fatal hepatisk nekrose i svært sjeldne tilfeller. Det er rapportert at tidligere eksponering for halogenerte hydrokarbonanestetika kan øke risikoen for leverskade, særlig hvis intervallet er mindre enn 3 måneder. Cirrhose, viral hepatitt eller andre allerede eksisterende leversykdommer kan være grunn til å velge en annen sedasjonsmetode enn isofluran.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjoner som bør unngås

Ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere:

Det er risiko for kritiske situasjoner under sedasjon. Bruk av isofluran bør unngås i 15 dager etter siste inntak av MAO-hemmer.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Betasympatomimetiske legemidler som isoprenalin og alfa- og betasympatomimetiske legemidler som adrenalin og noradrenalin:

Disse bør brukes med forsiktighet under sedasjon med isofluran, da det er en potensiell risiko for ventrikulære arytmier, se pkt. 5.1.

Indirekte virkende sympatomimetika (amfetaminer og deres derivater, sentralstimulerende midler, appetittregulerende midler, efedrin og dets derivater):

Risiko for hypertensjon. Ideelt bør isofluran unngås i flere dager etter siste inntak av indirekte virkende sympatomimetika.

Adrenalin, gitt som subkutan eller gingival injeksjon:

Risiko for alvorlig ventrikulær arytmi som en konsekvens av økt hjerterytme. Begrensede data antyder at subkutan infiltrasjon med opptil 0,25 mg adrenalin (50 ml av en 1:200 000-oppløsning) til en voksen person på 70 kg ikke induserer ventrikulær arytmi når det ikke foreligger samtidig myokardhypoksi.

Betablokkere:

Kardiovaskulære kompensasjonsreaksjoner kan være nedsatt ved bruk av betablokkere.

Kalsiumantagonister, spesielt dihydropyridinderivater:

Isofluran kan føre til betydelig hypotensjon hos pasienter som får behandling med kalsiumantagonister. På grunn av risikoen for ytterligere negativ inotropisk effekt, bør forsiktighet utvises når kalsiumantagonister brukes samtidig med inhalasjonsanestetika, inkludert isofluran.

Opioider, benzodiazepiner og andre sederende legemidler:

Opioider, benzodiazepiner og andre sederende legemidler er forbundet med respirasjonsdepresjon, og forsiktighet bør utvises når disse administreres samtidig med isofluran.

Muskelrelakserende midler:

Effekten av muskelrelakserende midler som vanligvis benyttes forsterkes i stor grad av isofluran, og effekten er mest uttalt for ikke-depolariserende legemidler. Neostigmin vil motvirke effekten på ikke-depolariserende relaksantia, men har ingen effekt på muskelrelaksasjonen som er forårsaket av isofluran.

Isoniazid:

Bruk av isofluran og isoniazid kan føre til forsterkning av hepatotoksiske effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av isofluran hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Isofluran har muskelavslappende effekt på uterus, noe som medfører risiko for uterine blødninger. Sedaconda bør ikke brukes av gravide kvinner med mindre det er absolutt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om isofluran/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Mange virkestoff skilles ut i brystmelk hos mennesker, og forsiktighet bør derfor utvises når isofluran gis til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata på bruk hos mennesker. Studier på dyr har ikke vist effekt på verken menns eller kvinners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet kan ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten skal ikke kjøre eller bruke maskiner de første 24 timene etter sedasjon med isofluran. Endringer i atferd og intellektuell funksjon kan vedvare i opptil 6 dager etter bruk av isofluran som anestesimiddel. Dette må tas i betraktning når pasienten gjenopptar daglige aktiviteter, inkludert kjøring og håndtering av tunge maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Bivirkninger som oppstår i forbindelse med administrering av isofluran er generelt doseavhengige videreføringer av farmakofysiologiske effekter og inkluderer respirasjonsdepresjon, hypotensjon og arytmier. Potensielt alvorlige bivirkninger inkluderer malign hypertermi, anafylaktiske reaksjoner og effekter på lever (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hjertestans er observert med inhalasjonsmidler til generell anestesi, inkludert isofluran.

Bivirkningstabell

Frekvensene er kategorisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 viser bivirkninger som er rapportert etter markedsføring ved administrering av isofluran til generell anestesi. Hyppigheten kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data, og frekvensen er derfor kategorisert som «ikke kjent».

Tabell 1. Sammendrag av de hyppigste bivirkningene

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon ¹ Overfølsomhet ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent Ikke kjent	Hyperkalemi ² Økning i blodglukose
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Agitasjon Delirium Humørforandring
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent Ikke kjent	Kramper Mental forstyrrelse
Hjertesykdommer	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Arytmi Bradykardi Hjertestans EKG med QT-forlengelse Takykardi Torsades de pointes
Karsykdommer	Ikke kjent	Hypotensjon ²
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Bronkospasme Dyspné ¹ Hvesing ¹ Respirasjonsdepresjon ² Laryngospasme
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Ileus Oppkast Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Levernekrose ² Hepatocellulær skade ² Økt bilirubin i blod
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Hevelse i ansiktet ¹ Kontaktdermatitt ¹ Utslett ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent Ikke kjent	Myoglobinuri Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent Ikke kjent	Økt kreatinin i blod Nedsatt mengde urinstoff i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Malign hypertermi ² Ubehag i brystet ¹ Frysninger
Undersøkelser	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent	Økt antall hvite blodceller ¹ Økt nivå av leverenzym ² Økt nivå av fluorid ¹ Unormalt elektroencefalogram Redusert nivå av kolesterol i blod Redusert nivå av alkalisk fosfatase i blod Økt nivå av kreatininfosfokinase i blod

¹Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

²Se pkt. 4.4

Effekt og sikkerhet av Sedaconda til sedasjon av mekanisk ventilerte voksne pasienter ved bruk av Sedaconda ACD administreringssystem ble vurdert i en randomisert, kontrollert, åpen multisenterstudie, SED001. En blandet gruppe av kirurgiske og medisinske pasienter med behov for mekanisk ventilasjon og sedasjon var inkludert. Pasientene ble randomisert til isofluran (n=150) eller propofol (n=151) som eneste sedativ i opptil 48±6 timer eller fram til ekstubasjon. Tabell 2 viser hyppigheten av bivirkninger rapportert i denne studien for pasientene som ble sedert med Sedaconda.

Table 2. Bivirkningsfrekvens ved sedasjon med Sedaconda (n=150) i studie SED001, ikke inkludert hendelser rapportert kun hos enkeltpasienter

Organklasser Foretrukket terminologi	Hyppighet
Hjertesykdommer Takykardi Sinustakykardi	Vanlige Vanlige
Psykiatriske lidelser Delirium Agitasjon	Vanlige Vanlige
Karsykdommer Hypotensjon	Vanlige
Undersøkelser Økt kreatininfosfokinase i blod	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer Kvalme Oppkast	Vanlige Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer Postoperativt delirium	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hvite blodceller

Forbigående forhøyet antall hvite blodceller er også sett uten kirurgisk belastning.

Overfølsomhet

Det er rapportert sjeldne tilfeller av overfølsomhet (inkludert kontaktdermatitt, utslett, dyspné, hvesing, ubehag i brystet, hevelse i ansiktet og anafylaktisk reaksjon), spesielt i forbindelse med langvarig yrkesmessig eksponering for anestesimidler til inhalasjon, inkludert isofluran. Disse reaksjonene er bekreftet ved klinisk testing (f.eks. provokasjonstest med metakolin). Etiologien til anafylaktiske reaksjoner som oppsto under eksponering med anestesimidler til inhalasjon er likevel usikker på grunn av den konfunderende effekten av samtidig eksponering for flere legemidler, der flere av disse er kjent for å gi slike reaksjoner.

Uorganisk fluorid i serum

Lett forhøyede nivåer av uorganisk fluorid i serum kan oppstå under og etter sedasjon med isofluran på grunn av den lave graden av nedbrytning av legemidlet. Det er ingen data som viser at disse serumnivåene av uorganiske fluorider som er observert (gjennomsnittlig 25 mikromol/liter etter 48 timer med isofluransedasjon i en studie, og i overensstemmelse med andre studier med lignende eller lengre eksponering) forårsaker nyretoksisitet.

Spesielle pasientgrupper

Nevromuskulær sykdom

Bruk av anestesimidler til inhalasjon er forbundet med sjeldne tilfeller av økt kaliumnivå i serum som har ført til hjerterytmier og død hos pediatriske pasienter i den postoperative fasen. Pasienter med

latent eller definert nevromuskulær sykdom, særlig Duchennes muskeldystrofi, ser ut til å være mest utsatt (se pkt. 4.4).

Eldre

Det er vanligvis behov for lavere konsentrasjoner av isofluran for å opprettholde sedasjon hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Bruk av anestesimidler til inhalasjon er forbundet med sjeldne tilfeller av økt kaliumnivå i serum som har ført til hjerterytmier og død hos pediatriske pasienter i den postoperative fasen, se pkt. 4.4.

For en beskrivelse av den pediatriske studien SED002, se pkt. 5.1. Frekvensen, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger i den pediatriske populasjonen i SED002 er lik som for voksne (tabell 2) med unntak av hypotensjon (svært vanlige, 20 %), bradykardi (vanlige, 3 %) og hallusinasjoner (vanlige, 3 %) som er mer vanlig hos pediatriske pasienter. Forekomsten av hypotensjon kan være doseavhengig relatert til økende eksponering (konsentrasjoner ved siste del av tidevolumet) av isofluran, forekommer vanligvis tidlig, og håndteres vanligvis ved isofluran-dosejusteringer eller hemodynamisk behandling med væske eller vasoaktive legemidler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høye konsentrasjoner av isofluran kan føre til hypotensjon og respirasjonsdepresjon. Det er anbefalt å overvåke blodtrykk og respirasjon nøye. Ved alvorlig overdosering vil frakobling av Sedaconda ACD fasilitere raskest eliminasjon. Ved mindre alvorlige tilfeller stoppes sprøytepumpen inntil isoflurankonsentrasjonen har falt. Støttende tiltak kan være nødvendig for å korrigere hypotensjon og respirasjonsdepresjon som har oppstått på grunn av et for dypt sedasjonsnivå.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nervesystemet, generelle anestetika, halogenerte hydrokarboner
ATC-kode: N01A B06

Virkningsmekanisme

Isofluran har sedative og anestetiske egenskaper. Selv om den eksakte virkningsmekanismen for anestesi ikke er helt klarlagt, er det en generell oppfatning at flyktige anestetika endrer nevronfunksjonen ved å endre synapsens eksitatoriske og inhibitoriske transmisjon. Anestetisk effekt av isofluran antas å bli mediert av flere mekanismer, inkludert agonistisk effekt på nevrotransmitterregulerte ione kanaler slik som gammaaminosmørsyre (GABA) og glysinreseptorer og antagonistiske effekter på N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorer i sentralnervesystemet, som gir amnesi og sedasjon. Flyktige anestetika har generelt også virkning i ryggmargen og bidrar til relaksasjon av skjelettmuskulatur og hemming av afferente nociseptive signaler.

Farmakodynamiske effekter

Hos mekanisk ventilerte pasienter øker isofluran sedasjonsdybden i takt med dosen ved konsentrasjoner på ca. 0,2 % til 1,0 % ved siste del av tidevolumet.

Isofluran har lav oppløselighet (blod/gass-fordelingskoeffisient er 1,4), noe som tillater en rask og forutsigbar innsetting og oppvåkning fra sedasjon. Tid tilbake til våken tilstand målt som RASS ≥ 0 (våken og rolig) og kognitiv gjenervelse, målt som evnen til å følge verbale beskjeder, oppstår vanligvis mellom 10 og 60 minutter etter endt administrering av isofluran.

Blodtrykket reduseres direkte med økende isoflurankonsentrasjoner, hovedsakelig på grunn av vasodilatasjon, se pkt. 4.4.

Isoflurankonsentrasjoner ved siste del av tidevolumet på 0,6 % og høyere fører til bronkodilatasjon ved å redusere tonus for glatt muskulatur i luftveiene hos pasienter som er refraktære til betaagonister. Mekanismen kan involvere nitrogenoksid og prostaglandiner som frigjøres fra endoteliet.

Antiepileptisk effekt er observert ved konsentrasjoner på ca. 0,8-0,9 % ved siste del av tidevolumet.

Isofluran har en vasodilaterende effekt på hjernen, se pkt. 4.4.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhets studie på voksne (SED001):

Effekt og sikkerhet av Sedaconda til sedasjon hos mekanisk ventilerte voksne pasienter ved bruk av Sedaconda ACD administreringssystem ble vurdert i en randomisert, kontrollert, åpen multisenterstudie, SED001. En blandet gruppe av kirurgiske og medisinske pasienter med en gjennomsnittlig (SD) Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) på 43,1 ($\pm 17,7$), som trengte mekanisk ventilasjon og sedasjon med mål om RASS på -1 til -4 ble inkludert. Pasientene ble randomisert til isofluran (n=150) eller propofol (n=151) som eneste sedativ i opptil 48 ± 6 timer eller til ekstubasjon, avhengig av hva som kom først. Intravenøse opioider ble gitt etter behov i henhold til Behavioural Pain Scale (BPS). Pasienter som fremdeles var intubert ved 48 ± 6 timer ble konvertert til standardbehandling.

Sedasjonseffekt i SED001

Det ble vist at Sedaconda ikke var dårligere enn propofol med hensyn til tid til ønsket sedasjonsdybde (RASS -1 til -4) (gjennomsnittlig forskjell for isofluran sammenlignet med propofol var -0,452 %, 95 % KI -2,996 til 2,093). Pasientene hadde ønsket sedasjonsdybde i 90 % av tiden for både isofluran og propofol. Gjennomsnittlig RASS-skår på dag 1 og dag 2 for de respektive behandlingene var sammenlignbare. For pasientene behandlet med isofluran var gjennomsnittlig (SD) pumpehastighet 0,4 ($\pm 0,2$) ml/time per liter minuttventilasjon. Dette ga en gjennomsnittlig (SD) isoflurankonsentrasjon ved siste del av tidevolumet på 0,45 ($\pm 0,2$) %.

Oppvåkning og tid til ekstubasjon

I SED001 var mediantid (IQR=interkvartilbredde) til oppvåkning for oppnåelse av RASS ≥ 0 (våken og rolig) etter at sedasjon ble avsluttet ved 48 timer 20 (10, 30) minutter i isoflurangruppen og 30 (11, 120) minutter i propofolgruppen.

Tid til ekstubasjon var kort for de fleste av pasientene i begge behandlingsarmene. Pasientene i isoflurangruppen hadde en mediantid (IQR) til ekstubasjon på 30 (10, 136) minutter og pasienter i propofolgruppen hadde en mediantid (IQR) til ekstubasjon på 40 (18, 125) minutter. I løpet av to timer var ca. 75 % av alle pasientene ekstubert.

Opioidbehov og BPS-skår i SED001

Mer enn 98 % av pasientene fikk opioidanalgesi under sedasjon i studien, der de fleste fikk sufentanil. Opioidbehovet var signifikant lavere i isoflurangruppen sammenlignet med propofolgruppen med hensyn til den totale sedasjonperioden, $p=0,004$. Gjennomsnittlig BPS-skår forble lav og var sammenlignbar mellom de to behandlingsarmene, med en median på 3,1 i hver av gruppene.

Klinisk effekt- og sikkerhetsstudie hos pediatriske pasienter 3-17 år (SED002):

Effekten og sikkerheten til Sedaconda for sedasjon hos mekanisk ventilerte pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år ved bruk av utstyret Sedaconda ACD (hos pasienter med tidevolum på 30 til 200 ml festet til den inspiratoriske siden av ventilatoren) ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen, utprøver-blindet, multisenter klinisk studie, SED002. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til Sedaconda (n=61) eller midazolam (n=33) sedasjon i et forventet minimum på 12 timer opp til 48±6 timer. Kontinuerlige opioidinfusjoner var tillatt gjennom hele studiebehandlingsperioden og kunne justeres etter klinisk behov. Hver pasient ble foreskrevet en målsedasjonsdybde basert på COMFORT-B-skårene på 17 til 22 («lett» sedasjon), 11 til 16 («moderat») eller 6 til 10 («dyp»). Vurderingen av sedasjonsdybden ble utført av en utprøver som ble blindet for studiebehandlingen og for den foreskrevne ønskede dybden. Ved utilstrekkelig sedasjon var det tillatt med en supplerende bolusdose med propofol eller ketamin.

Sedasjonseffekt i studie SED002

Det primære endepunktet var prosentandelen av tid med tilstrekkelig opprettholdt sedasjon, uten tilleggssedasjon, innenfor COMFORT-B-intervallet som var foreskrevet for et forventet minimum på 12 timer (opptil 48 ± 6 timer). I det fullstendige analysesettestet (n=92), var Sedaconda non-inferior med midazolam i prosent av tiden ved ønsket sedasjonsdybde (gjennomsnittlig forskjell isofluran vs. midazolam 6,6 %, 95 % KI -9,0 til 22,1). Pasientene var ved ønsket sedasjonsdybde i gjennomsnittlig 68,9 % og 62,4 % av tiden for henholdsvis isofluran og midazolam.

For isofluranbehandlede pasienter med standard Sedaconda ACD-plassering, var median (IQR) pumpehastighet 0,34 (0,21, 1,41) ml/time per L minutt ventilasjon. For isofluranbehandlede pasienter med alternativ Sedaconda ACD-plassering på inspirasjonssiden, median (IQR) pumpehastigheten var 1,46 (0,89, 2,0) ml/time per l minutt ventilasjon. Disse pumpehastighetene ga en gjennomsnittlig (SD) isoflurankonsentrasjon på slutten av tidevolumet på 0,35 % (±0,15) og 0,49 % (±0,20) for pasienter som ble foreskrevet henholdsvis lett/moderat og dyp sedasjon.

Opioidbehov

Opioidbehovet var lavere i isoflurangruppen (p=0,004). Gjennomsnittlig dose av opioider, omregnet til intravenøse fentanylequivivalenter, var henholdsvis 2,1 (95 % KI 1,3, 2,9) vs. 4,6 (95 % KI 3,5, 5,6) µg/kg/time i isofluran- og midazolam-gruppen.

Tilleggssedasjon

Gjennomsnittlig (SD) antall nødvendige bolusdoser med tilleggssedasjon var 1,4 (3,1) vs. 2,1 (3,9) i henholdsvis isofluran- og midazolamgruppen.

Toleranseutvikling

Basert på isofluran- og opioiddosebehov over tid, var det ingen indikasjon på kortsiktig toleranseutvikling under isofluran-sedasjon i opptil 48 timer.

Tid til ekstubering

Median (IQR) tid til ekstubering etter slutten av studiens sedasjon var signifikant kortere i isoflurangruppen enn i midazolamgruppen, henholdsvis 0,75 (0,25, 1,50) vs. 1,09 (0,49, 5,50) timer (p=0,0107).

Samtidig bruk av sympatomimetika og forekomst av ventrikkelarytmi i SED001- og SED002-studiene:

I SED001-studien med voksne pasienter hvor mer enn 80 % av pasientene i begge gruppene fikk noradrenalin, oppstod ventrikulær arytm i hos 1 av 150 isofluran-sederte pasienter. I SED002-studien med pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år der 57 % av isofluranpasientene fikk noradrenalin og 21 % fikk adrenalin, var det ingen tilfeller av ventrikulær arytm i blant de 61 isofluran-sederte pasientene. Se pkt. 4.5.

Pediatrisk populasjon under 3 år

Det foreligger ingen pediatrike effekt- eller sikkerhetsdata fra kontrollerte studier på barn under 3 år, men isofluran har blitt brukt som et sedativum til barn. Erfaring fra flere mindre studier har rapportert sedasjonsdoser i samsvar med studier med voksne, mellom 0,3 og 0,9 % isoflurankonsentrasjon ved siste del av tidevolumet.

I flere studier er det observert reversibel nevrologisk dysfunksjon hos barn, hovedsakelig hos veldig små barn, når sedasjon med isofluran har pågått i mer enn 24 timer. Nevrologisk dysfunksjon ble generelt ikke sett med isofluransedasjon i 12 timer eller mindre. Nevrologiske symptomer som er rapportert er ataksi, agitasjon, ikke-hensiktsmessige bevegelser, hallusinerer og forvirring som varte i opptil 72 timer.

Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Generelt avhenger opptaket av flyktige anestesimidler av oppløselighet, pasientens minuttvolum og alveolært til venøst partialtrykk. Alveolært opptak er raskt etter inhalasjon av isofluran.

Distribusjon

Isofluran er sterkt lipofilt og krysser raskt biologiske membraner. Blod/gass-koeffisienten er 1,4 og hjerne/blod-koeffisienten er 1,6. Etter raskt alveolært opptak ved inhalasjon, når isofluran en rekke organer via blodet, der hjernen er det viktigste målorganet.

Biotransformasjon

Isofluran gjennomgår minimal biotransformasjon i menneske. Mindre enn 0,2 % av absorbert isofluran gjenfinnes som inaktive metabolitter i urinen. Metabolismen medieres av CYP2E1 og starter med oksidasjon, som resulterer i trifluoreddiksyre og difluormetanol. Difluormetanol metaboliseres videre til fluoridion. Gjennomsnittlig serumnivå av uorganiske fluorid hos pasienter som får isofluran til sedasjon i opptil 48 timer er mellom 20 og 25 mikromol/liter. Det er ikke sett tegn til nyreskade etter administrering av isofluran.

Eliminasjon

Eliminasjon av isofluran skjer nesten utelukkende som uforandret form via luftveiene. Gjennomsnittlig 95 % av isofluran elimineres på denne måten.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden renal utskillelse av isofluran er minimal, er det imidlertid ikke forventet effekt på isofluraneksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden metabolismen av isofluran er minimal, er det imidlertid ikke forventet effekt på isofluraneksponering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Publiserte dyrestudier (inkludert primater) med doser som fører til lett til moderat anestesi, viser at bruk av anestesimidler i perioden med hurtig vekst av hjernen eller synaptogenese fører til celletap i

hjernen som er under utvikling, noe som kan knyttes til langvarig kognitive svekkelse. Den kliniske betydningen av disse ikke-kliniske funnene er ikke kjent.

Effekten på fertilitet ble undersøkt hos hann- og hunnrotter som ble eksponert for anestesikonsentrasjoner av isofluran før paring. Isofluran hadde ikke effekt på fertiliteten hos verken hann- eller hunnrotter. Studier med hunnmus som ble eksponert for isofluran før og under drektighet og hannmus som ble eksponert for isofluran under spermatogenesisen og under paring, viste ingen skadelige effekter på reproduksjon.

I rottestudier med 48 timers kontinuerlig isofluraneksponering samt gjentatt eksponering i 6 timer/dag i 28 dager, ble det registrert varierende grad av histologiske testikkelforandringer, med klare tegn på restituering hos rotter som fikk en 14 dagers eksponeringsfri restitueringsperiode etter isofluraneksponering. Hos hunder ble ingen histologiske testikkelforandringer observert etter 48 timers kontinuerlig isofluraneksponering eller gjentatt eksponering i 4 timer/dag i 28 dager.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente uforlikeligheter.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter kobling med Sedaconda påfyllingsadapter: 14 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glass type III, 100 ml eller 250 ml flaske med sort skrulokk og polyetylenkonus.

Pakningsstørrelser:

6 x 100 ml

6 x 250 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sedaconda påfyllingsadapter

Fjern lokket fra flasken med Sedaconda og koble til Sedaconda påfyllingsadapter som vist i bruksanvisningen for montering som er vedlagt adapteren. Når adapteren er koblet til flasken, kan den og tilhørende støvhette erstatte lokket. Plasser adapterens støvhette på adapteren mellom hver bruk.

Rensing og arbeidsmiljø

Forsiktighet bør utvises for å unngå søl og forurensing av rommet under behandling med Sedaconda. Tiltakene omfatter tilstrekkelig generell ventilasjon i intensivrommet, bruk av godt tilrettelagt rensesystem, arbeidsrutiner som minimerer lekkasje og søl mens behandling med Sedaconda pågår, og rutinemessig vedlikehold av utstyr for å minimere lekkasje. Slike forholdsregler er vist å være effektive for å holde yrkeseksponering på et lavt nivå.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13753

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.01.2025