

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desfluraani Piramal 100 % (v/v), inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

desfluraani 100 % (v/v)

3. LÄÄKEMUOTO

Kirkas, väritön inhalaatiohöyry, neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Desfluraani Piramal on inhalaatioaine, joka on tarkoitettu yleisanestesian induktioon ja/tai ylläpitoon sairaalassa ja poliklinikalla suoritettavissa leikkauksissa aikuisilla sekä anestesian ylläpitoon lapsilla ja imeväisillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Desfluraania saavat annostella vain yleisanestesian antoon perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset käyttäen höyrystintä, joka on suunniteltu ja kalibroitu erityisesti desfluraanin kanssa käytettäväksi.

Välineistön potilaan hengitysteiden avoinna pitämiseen, mekaaniseen ventilaatioon, hapen rikastamiseen ja verenkierron elvytykseen on oltava välittömästi saatavilla.

Anestesian aikana on seurattava parametreja, kuten EKG:tä, verenpainetta, happisaturaatiota ja pCO₂:ta uloshengityksen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Yleisanestesian anto on muokattava yksilöllisesti potilaan vasteen perusteella. Annos määräytyy halutun vaikutuksen mukaan, ottaen huomioon potilaan ikä ja kliininen tila.

Desfluraanin MAC (pienimmät pitoisuudet alveoleissa, joilla 50 % potilaista ei tunne kipua kirurgisissa toimenpiteissä) -arvo pienenevät potilaan iän myötä. Desfluraanin annostus säädetään sen mukaisesti.

Desfluraanin MAC-arvoa 1 vastaava prosentuaalinen pitoisuus kantajakaasussa on määritelty Taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Taulukko 1 Desfluraanin MAC-arvoa 1 vastaava prosentuaalinen pitoisuus potilaan iän ja inhalaatioseoksen mukaan (Keskiarvo ± SD)				
Ikä	N*	100 % O ₂	N*	60 % N ₂ O / 40 % O ₂
2 viikkoa	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 viikkoa	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 kuukautta	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 vuotta	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 vuotta	-	-	5	6,4 ± 0,4

4 vuotta	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 vuotta	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 vuotta	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 vuotta	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 vuotta	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = Vaihtovuoroisten parien lukumäärä (käyttäen ”quantal response up-and-down” -menetelmää)

Esilääkitys

Esilääkityksestä tehdään päätös sen jälkeen, kun kunkin potilaan yksilölliset vaatimukset on otettu huomioon. Antikolinergisiä lääkevalmisteita käytetään anestesiologin harkinnan mukaan.

Desfluraani voidaan yhdistää muihin anestesiassa usein käytettyihin aineisiin, mieluiten laskimoon annettaviin opioideihin, bentsodiatsepiineihin ja hypnooteihin. Opioidit tai bentsodiatsepiinit vähentävät anestesian tuottamiseen tarvittavaa desfluraanin määrää.

Desfluraanin tarve vähenee myös, kun sitä käytetään samanaikaisesti typpioksiduulin (N₂O) kanssa.

Neuromuskulaaristen salpaajien suositeltua annosta on pienennettävä, jos käytetään desfluraania. (Ks. myös kohta 4.5) Jos tarvitaan lisää rentoutumista, lihasrelaksanteja voidaan antaa lisää.

Anestesian induktio aikuisilla

Koska valveilla olevat potilaat sietävät desfluraani-inhalaatiota huonosti, toimenpiteen hyöty/riski-suhde on analysoitava tapauskohtaisesti.

Aikuisilla induktio suositellaan aloittamaan 3 %:n desfluraanipitoisuudella ja suurentamaan pitoisuutta 0,5–1,0 %:lla joka toisella tai kolmannella sisäänhengityksellä. Sisäänhengitetyillä 4–11 % desfluraanipitoisuuksilla kirurginen anestesia saavutetaan yleensä 2–4 minuutissa.

Korkeampia pitoisuuksia aina 15 %:iin asti voidaan käyttää. Tällaiset desfluraanipitoisuudet laimentavat kuitenkin suhteessa hapen pitoisuutta, ja hapen anto vähintään 30 %:n pitoisuuksilla on aloitettava.

Aikuisilla oksihemoglobiinin desaturaatio (SpO₂ < 90 %) oli induktion aikana kokonaisuudessaan 6 %. Suuret desfluraanipitoisuudet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia ylemmissä hengitysteissä. Kun induktio on aikaansaatu aikuisilla laskimoon annettavalla lääkevalmisteella, kuten tiopentaalilla tai propofolilla, voidaan desfluraanin annostelu aloittaa noin 3,0 %:n (0,5 MAC) – 6,0 %:n (1 MAC) pitoisuudella riippumatta siitä, onko kuljettajakaasuna O₂ vai N₂O/O₂.

Jatkuvaa, lyhytaikaista kiihtymistä voi ilmetä desfluraanilla toteutetun anestesian induktion aikana.

Anestesian induktio lapsilla

Desfluraania ei pidä käyttää yleisanestesian induktioon lapsille, koska se aiheuttaa heille usein yskää, hengityksen pidättämistä, apneaa, laryngospasmeja ja lisääntynyttä syljeneritystä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Anestesian ylläpito aikuisilla

Happea tai hapella rikastettua ilmaa käytettäessä voidaan tarvita 2,5–8,5 %:n desfluraanipitoisuutta. Aikuisilla kirurgista anestesiaa voidaan ylläpitää pienemmillä desfluraanipitoisuuksilla (2–6%), kun sitä käytetään yhdessä typpioksiduulin kanssa.

Jos typpioksiduulin kanssa käytetään korkeampia pitoisuuksia, on tärkeää varmistaa, että

sisäänhengitetty kaasuseos sisältää vähintään 25 % happea.

Opioideja, bentsodiatsepiineja tai muita sedatiiveja käytettäessä tarvitaan pienempiä desfluraanin annoksia (ks. kohta 4.5).

Verenpaine ja syke anestesian ylläpidon aikana

Verenpainetta ja sykettä on seurattava huolellisesti ylläpidon aikana osana anestesian syvyyden arviointia (ks. kohta 4.4).

Anestesian ylläpito lapsilla

Desfluraanin käyttöaiheena on anestesian ylläpito imeväisillä ja lapsilla. Kirurgista anestesiaa voidaan ylläpitää lapsilla uloshengityksen desfluraanipitoisuuksilla 5,2–10 % typpioksiduulin kanssa tai ilman sitä. Vaikka lyhyitä aikoja on annosteltu jopa 18 %:n desfluraanipitoisuuksia uloshengityksessä, on tärkeää varmistaa, että sisäänhengitetty kaasuseos sisältää vähintään 25 % happea, jos typpioksiduulin kanssa käytetään korkeita pitoisuuksia.

Desfluraania ei pidä käyttää anestesian ylläpitoon alle 6-vuotiaille lapsille, joita ei ole intuboitu, lisääntyneestä hengityselinten haittavaikutusten esiintymisestä johtuen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Valmisteen käyttö hammaskirurgiassa

Desfluraani Piramal -valmisteen käyttö hammashoidossa tulee rajoittaa vain sairaaloihin ja liikuntakykyisten/polikliinisten potilaiden kirurgiaan (ks. kohta 4.3).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

1–4 %:n desfluraanipitoisuuksia on käytetty menestyksekkäästi yhdessä typpioksiduulin tai hapen kanssa kroonista munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä munuaissiirroissa. Lääkkeen vähäisestä metaboliasta johtuen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Käyttö neurokirurgisilla potilailla

Desfluraania tulee antaa korkeintaan MAC-arvolla 0,8 ja yhdessä barbituraatti-induktion kanssa sekä hyperventiloiden (hypokapnia), kunnes aivopaine alenee potilailla, joilla tiedetään tai epäillään esiintyneen aivo-selkäydinnestepaineen (CSFP) kohoamista. Aivojen perfuusiopaineen ylläpitoon on kiinnitettävä asianmukaista huomiota. (Ks. kohta 4.4.)

Desfluraanin käyttö hypovoleemisille, hypotensiivisille ja heikkokuntoisille sekä iäkkäille potilailla

Kuten muiden voimakkaiden inhalaatioanesteettien kohdalla, pienempää desfluraanin pitoisuutta suositellaan käytettävänä näille potilailla.

Antotapa

Desfluraania annetaan inhalaationa.

4.3 Vasta-aiheet

Desfluraania ei saa käyttää

- potilailla, joille yleisanestesia on vasta-aiheinen
- potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä halogenoiduille inhalaatioanesteeteille tai muille halogenoiduille hiilivety-yhdisteille
- potilailla, joilla on tunnettu tai epäilty taipumus maligniin hypertermiaan (MH) tai vastaavasti perinnöllinen taipumus siihen.
- anestesian induktioon lapsille, johtuen merkittävästä yskän, hengityksen pidättämisen, apnean, laryngospasmin ja lisääntyneen syljenerityksen riskistä.
- anestesian ylläpitoon alle 6-vuotiaille lapsille, joita ei ole intuboitu, lisääntyneestä

- hengityselinten haittavaikutusten esiintymisestä johtuen.
- ainoana anesteettina potilaille, joilla on sepelvaltimotaudin riski tai potilaille, joiden sydämensykkeen nopeutuminen tai verenpaineen kohoaminen ei ole toivottavaa.
- potilaille, joilla on on sairaushistoriassa vahvistettu hepatiitti tai aiemman halogenoidun anesteetin annon jälkeen ilmennyt selittämätön keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (esim. ikterus, selittämätön kuume tai leukosytoosi/eosinofili).
- potilaille, joille tehdään hammaskirurgisia toimenpiteitä muualla kuin sairaalassa tai poliklinikalla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Desfluraania tulee käyttää varoen potilaille, joita ei ole intuboitu.

Maligni hypertermia (MH)

Herkillä potilailla (joilla on anamneesissa maligni hypertermia, myopatia kuten lihasdystrofia, Kingin oireyhtymä, myotoninen dystrofia, Shy–Mageen oireyhtymä) voimakkaat inhalaatioanesteetit voivat laukaista luurankolihasen hypermetabolisen tilan, joka lisää suuresti elimistön hapentarvetta ja aiheuttaa kliinisen oireyhtymän nimeltä maligni hypertermia. Desfluraanin on todettu olevan malignin hypertermian mahdollinen laukaisija. Kliinisinä oireina nähdään hyperkapnia, johon voi liittyä lihasten jäykkyyttä, takykardiaa, tihtynyt hengitysfrekvenssi, syanoosi, rytmihäiriöitä ja/tai epävakaa verenpaine. Jotkut näistä epäspesifisistä oireista voivat ilmetä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkapnian tai hypovolemian aikana. Malignin hypertermian hoitoon sisältyvät laukaisevien valmisteiden annon lopettaminen, dantroleeninatriumin antaminen laskimoon sekä muu tarvittava tukihoido. Jälkeenpäin saattaa esiintyä munuaisten vajaatoimintaa, minkä vuoksi virtsaneritystä on seurattava ja ylläpidettävä mahdollisuuksien mukaan.

Desfluraania ei pidä käyttää henkilöille, joiden tiedetään olevan alttiita malignille hypertermialle. Kuolemaan johtavan malignin hypertermian tapauksista on raportoitu desfluraanin käytön yhteydessä.

Perioperatiivinen hyperkalemia

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt hyvin harvoissa tapauksissa seerumin kaliumpitoisuuden nousua, joka on leikkauksen jälkeen aiheuttanut potilailla rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia.

Potilaat, joilla on piilevä tai tiedossa oleva neuromuskulaarinen sairaus (etenkin Duchennen lihasdystrofia) ovat ilmeisesti kaikkein alttiimpia näille häiriöille. Useimpien, joskaan ei kaikkien, tapauksen yhteydessä oli käytetty samanaikaisesti suksametonina (suksinyylikoliinia). Näillä potilailla todettiin myös lihasvaurioita, seerumin kreatiniinikinaasiarvon suurenemista ja myoglobiuriaa. Tapaukset muistuttivat malignia hypertermiaa, mutta yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt merkkejä tai oireita lihasjäykkyydestä tai hypermetaboliasta.

Nopeat ja tehokkaat toimenpiteet hyperkalemian ja rytmihäiriöiden hoitamiseksi ovat suositeltavia, samoin kuin mahdollisen piilevän hermolihas-sairauden tutkiminen jälkikäteen.

Obstetriikka

Desfluraanin turvallisuutta obstetrisissa toimenpiteissä ei ole voitu varmistaa tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi. Desfluraani relaksoi kohtua ja vähentää istukan verenvirtausta. (Ks. kohta 4.6).

Veren glukoosin nousu

Desfluraanin käyttöön on liittynyt vähäistä veren glukoosin nousua leikkauksen aikana.

Vaikutukset maksaan

Halogenoitujen anesteettien käytön yhteydessä on raportoitu maksan toimintahäiriöitä, keltaisuutta ja hengenvaarallista maksanekroosia. Tällaiset reaktiot näyttävät viittaavan yliherkkyyteen.

Desfluraani voi aiheuttaa yliherkistymisestä johtuvaa maksatulehdusta potilailla, jotka ovat herkistyneet aiemmasta altistuksesta halogenoiduille anesteeteille. Maksakirroosi, virusmaksatulehdus tai muu olemassa oleva maksasairaus voi johtaa jonkin muu kuin halogenoidun anesteesin valintaan.

Kohonnut aivo-selkäydinnesteen paine (CSFP)

Desfluraani saattaa aiheuttaa annosriippuvaista aivo-selkäydinnestepaineen (CSFP) kohoamista, kun sitä annetaan potilaille, joilla on kallonsisäistä tilaa vieviä vammoja. Näille potilaille desfluraania tulee antaa korkeintaan MAC-arvolla 0,8 ja yhdessä barbituraatti-induktion kanssa sekä hyperventiloiden, kunnes aivopaine alenee. Aivojen perfuusiopaineen ylläpitoon on kiinnitettävä asianmukaista huomiota.

Uhkaavan kallonsisäisen hypertension tapauksissa ei suositella desfluraanin käyttöä.

Sydän- ja verisuonitaudit

Sydänlihaksen iskemien välttämiseksi hemodynaamisen vakauden säilyttäminen on tärkeää sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Desfluraanipitoisuuden nopean nousun jälkeen on havaittu huomattavaa sydämen syketiheyden nopeutumista, keskimääräisen valtimoverenpaineen nousua ja adrenaliini- ja noradrenaliinipitoisuuksien nousua. Desfluraania ei pidä käyttää ainoana anesteettina potilaille, joilla on sepelvaltimotaudin riski eikä potilaille, joiden sydämensykkeen nopeutuminen tai verenpaineen kohoaminen ei ole toivottavaa. Sitä voidaan käyttää yhdessä muiden anestesiassa usein käytettyjen aineiden, mieluiten laskimoon annettavien opioidien ja hypnoottien, kanssa.

Anestesian ylläpidon aikana nopeiden asteittaisten uloshengityksen aikaisten desfluraanipitoisuuksien nousujen seurauksena esiintyvät sydämen sykkeen nopeutuminen ja verenpaineen kohoaminen eivät välttämättä ole osoitus riittämättömästä anestesiasta. Sympaattisen hermoston aktivoitumisesta johtuvat muutokset palautuvat noin neljässä minuutissa. Ennen desfluraanipitoisuuden nopeaa nousua tai ilman sitä esiintyvät sydämen sykkeen nopeutuminen ja verenpaineen kohoaminen voidaan tulkita kevyeksi anestesiaksi.

Verenpaineen lasku ja hengityksen lamaantuminen lisääntyvät anestesian syvetessä.

Rytmihäiriöitä on havaittu desfluraanin käytön yhteydessä. Kaikkia potilaita, joiden anestesia on toteutettu desfluraanilla, on valvottava jatkuvasti. Parametreja, kuten EKG:tä, verenpainetta, happisaturaatiota ja pCO₂:ta uloshengityksen yhteydessä, on seurattava ympäristössä, jossa on käytettävissä täydellinen elvytysvälineistö ja jossa henkilöstö on perehtynyt elvytystekniikoiden käyttöön.

Kuivuneet CO₂-absorbentit

Desfluraani voi reagoida kuivuneiden hiilidioksidiabsorbenttien(CO₂) kanssa ja muodostaa hiilimonoksidia, mikä saattaa johtaa karboksihemoglobiinin pitoisuuksien kohoamiseen joillakin potilailla. Tapauskohtaiset raportit viittaavat siihen, että bariumhydroksidikalkki ja natronkalkki kuivuvat kun tuorekaasua virtaa CO₂-säiliön läpi suurilla nopeuksilla useiden tuntien tai päivien ajan. Hiilimonoksidin muodostuminen ei ole kliinisesti merkittävää, kun absorbentti on normaalin kostea. Noudata tarkasti valmistajan antamia CO₂-absorbenttien käyttöä koskevia ohjeita. Mikäli lääkäri epäilee CO₂-absorbentin kuivuneen, se tulee vaihtaa ennen seuraavaa desfluraanin antoa.

Anestesian jälkeinen kipu

Nopea herääminen desfluraanianestesiasta on otettava huomioon, jos leikkauksen jälkeistä kipua on odotettavissa. On huolehdittava siitä, että potilas saa asianmukaista kivunlievitystä toimenpiteen lopussa tai varhaisessa vaiheessa heräämööseen siirryttyään.

Yleiset varoimet

Toistuvasti lyhyen ajan kuluessa annettavaan anestesiaan on suhtauduttava varovaisuudella.

Desfluraanin vaikutuksia hypovoleemisiin, hypotensiivisiin tai heikkokuntoisiin potilaisiin ei ole tutkittu laajalti. Näiden potilaiden kohdalla desfluraanin pitoisuuksia on syytä pienentää.

Koska desfluraani voi aiheuttaa bronkospasmeja, sitä ei saa antaa potilaille, jotka ovat alttiita keuhkoputkien supistumiselle.

Anestesian induktion aikana saattaa esiintyä lyhytkestoista, jatkuvaa eksitaatiota.

Välikorvakirurgia

Samoin kuin muut inhalaatioanesteetit, desfluraani lisää välikorvan painetta erityisesti lapsilla. Tämän vuoksi on suositeltavaa tarkkailla välikorvan painetta desfluraanianestesian aikana.

Pediatriset potilaat

Desfluraania ei pidä käyttää inhalaatioanestesian induktioon lapsilla ja imeväisillä, koska se aiheuttaa heille usein yskää, hengityksen pidättämistä, apneaa, laryngospasmeja ja lisääntynyttä syljeneritystä.

Varovaisuutta on noudatettava, kun desfluraania käytetään anestesian ylläpitoon kurkunpäänaamarin (LMA) tai kasvomaskin kanssa 6 -vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille, koska on olemassa hengityselinten haittavaikutusten lisääntynyt mahdollisuus, esim. yskä ja laryngospasmi, erityisesti poistettaessa LMA syvän anestesian jälkeen.

Desfluraania ei pidä käyttää anestesian ylläpitoon lapsilla, joita ei ole intuboitu.

Desfluraania tulee käyttää varoen lapsilla, joilla on äskettäin diagnosoitu ylähengitysteiden infektio, sillä on olemassa mahdollisen hengitysteiden ahtautumisen ja hengitysteiden virtausvastuksen vaara.

Anestesiasta heräämisen jälkeen lapsilla saattaa ilmetä hetkellistä kiihtymystä, mikä voi estää yhteistyön.

QT -ajan piteneminen

QT -ajan pitenemistä on raportoitu, johon liittyy hyvin harvoin kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa desfluraania herkille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Typpioksiduulin samanaikainen käyttö pienentää desfluraanin MAC-arvoa (katso taulukko 1).

Depolarisoivat ja ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Desfluraani voimistaa yleisesti käytettyjen lihasrelaksanttien vaikutusta.

Desfluraanin anesteettiset pitoisuudet tasapainotilassa vähentävät suksametonin ED95 -arvoa noin 30% ja atrakuurin ja pankuronin noin 50% verrattuna N₂O /opioidianestesiaan.

Taulukossa 2 on lueteltu ne pankuronin, atrakuurin, suksametonin (suksinyylikoliinin) ja vekuronin annokset, joita tarvitaan hermoärsykkeen johtumisen vähentämiseksi 95 prosentilla (ED95) hermo-lihasliitoksessa eri desfluraanipitoisuuksilla (annokset ovat samat kuin isofluraanilla). Vekuronin ED95 on 14 % alhaisempi desfluraanilla kuin isofluraanilla. Lisäksi hermo-lihasliitoksen salpautumisesta toipuminen kestää kauemmin desfluraanilla kuin isofluraanilla.

Taulukko 2 - Lihasrelaksanttiannos (mg/kg), joka vähentää hermoärsykkeen

johtumista hermo-lihasliitoksessa 95 %.

MAC Desfluraani	Pankuroni	Atrakuuri	Suksame toni	Vekuroni
0,65, MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* ND	* ND
1,25, MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* ND	* ND
1,25, MAC/ O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* ND = ei määritetty

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, kun desfluraania annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden, MAO:n estäjien, verenpainelääkkeiden tai beetasalpaajien kanssa.

Suosittelaa, että hermo-lihasliitoksen salpautuminen mitataan objektiivisella menetelmällä tarkan annoksen määrittämiseksi.

Esilääkitys

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia yleisesti käytettyjen esilääkitysten tai anestesian aikana käytettävien (laskimonsisäisten ja paikallisten anesteettien) lääkkeiden kanssa. Desfluraanin vaikutusta muiden lääkeaineiden hyötyosuuteen ei ole määritetty.

Heräämiseen vaikuttavat samanaikaiset anesteetit, joilla on rauhoittava-hypnoottinen vaikutus, kuten bentsodiatsepiinit, opioidit jne.

Opioidit ja bentsodiatsepiinit

Eri desfluraanipitoisuuksilla nukutetut potilaat, joille annettiin asteittain suurenevia fentanyyliannoksia tai midatsolaamia, tarvitsivat vähemmän anesteetteja tai heidän MAC-arvonsa pieneni (katso Taulukko 3.) MAC-arvo pieneni saman verran kuin isofluraanilla. Muiden opioidien ja sedatiivien odotetaan vaikuttavan MAC-arvoon samalla tavalla.

Taulukko 3 – Fentanyylin tai midatsolaamin vaikutus desfluraanin MAC-arvoon

	Desfluraanipitoisuus* hapessa (%)	Pitoisuus pienentynyt (%)
Ei fentanyyliä	6,33–6,35,	-
Fentanyyli (3 µg/kg)	3,12–3,46	46–51
Fentanyyli (6 µg/kg)	2,25–2,97	53–64
Ei midatsolaamia	5,85–6,86	-
Midatsolaami (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midatsolaami (50 µg/kg)	4,88	16,6

* 18–65-vuotiaat potilaat

Vasta-aiheet samanaikaiseen käyttöön.

• Samanaikaista käyttöä on vältettävä tai käyttää äärimmäisen varoen anestesiassa potilaille, koska se voi aiheuttaa kammiovärinää.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Desfluraanin turvallisuutta obstetrisissa toimenpiteissä ei ole voitu varmistaa tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi. Desfluraani relaksoi kohtua ja vähentää istukan

verenvirtausta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Desfluraania on käytettävä raskaana oleville naisille vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

Imetys:

Ei ole riittävästi tietoja desfluraanin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Desfluraani Pirmal -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille. Imetystä on vältettävä anestesian jälkeen, kunnes desfluraani on eliminoitunut (noin 24 tunnin ajan).

Hedelmällisyys

Tietoja desfluraanin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla on havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole olemassa tietoa desfluraanin anestesian jälkeisistä vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilasta on kuitenkin varoitettava, että yleisanestesia voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, minkä vuoksi ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä 24 tunnin ajan anestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Desfluraani saattaa aiheuttaa annosriippuvaista sydämen toimintaan ja hengitykseen liittyvää lamaantumista sekä vähäistä veren glukoosin nousua leikkauksen aikana. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Pahoinvointia ja oksentelua on havaittu leikkauksen jälkeisenä aikana.

Nämä ovat tavallisia leikkauksen ja yleisanestesian jälkeen, ja saattavat johtua inhalaatioanesteetista, muista leikkauksen aikana ja sen jälkeen annetuista lääkkeistä ja potilaan vasteesta leikkaukseen.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu

seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$,

$< 1/100$) Harvinainen ($\geq 1/10$

000, $< 1/1\ 000$) Hyvin

harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukossa 4 haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Taulukko 4		
Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nielutulehdus	Yleinen
Veri ja imukudos	Koagulopatia	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia Hypokalemia Metabolinen asidoosi	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Hengityksen pidätys Kiihtyneisyys	Yleinen Melko harvinainen

Hermosto	Päänsärky Uneliaisuus Kouristuskohtaus Heitehuimaus ³ Migreeni ³ Enkefalopatia ³	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Silmät	Sidekalvotulehdus Haavainen sarveiskalvotulehdus ³ Silmien hyperemia ³ Näöntarkkuuden heikentyminen ³ Silmien ärsytys ³ Silmäkipu ³ Ohimenevä sokeus ³ Silmien keltaisuus ³	Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Sydän	Nodaalinen arytmia Bradykardia Takykardia Sydäninfarkti Sydänlihasiskemia Rytmihäiriö Sydämen pysähdys Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes) Kammion vajaatoiminta Kammion hypokinesia Eteisvärinä Takyarytmia ³ Sydämentykytys ³	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Verisuonisto	Hypertensio Vasodilaatio Maligni hypertensio Verenvuoto Hypotensio Sokki	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Apnea ¹ Yskä ¹ Laryngospasmi ² Hypoksia ¹ Hengitysvajaus Hengenahdistus Bronkospasmi Veriyskä	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu ¹ Pahoinvointi ¹ Syljen liikaeritys ¹ Akuutti haimatulehdus Vatsakipu	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon

Maksa ja sappi	Maksan vajaatoiminta Maksasolunekroosi maksatulehdus Kolestaasi Ikterus Poikkeava maksan toiminta Maksan häiriö	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Urtikaria Eryteema Polttava tunne iholla ³	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia Rabdomyolyyysi	Melko harvinainen Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Maligni hypertermia Astenia Epämiellyttävä olo Väsytys ³	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Veren kreatiniini fosfokinaasiarvon nousu- Sydänsähkökäyrän poikkeavuudet Sydänsähkökäyrän pidentynyt QTc- aika Sydänsähkökäyrän ST-T -muutokset Sydänsähkökäyrän T-aallon inversio Alaniiniaminotransferaasin nousu Aspartaattiaminotransferaasin nousu Hyytymistestien poikkeavuudet Ammoniakkipitoisuuden nousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Veren glukoosiarvon suureneminen	Yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Vammat, myrkytykset ja hoito/toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot ³	Leikkauksen jälkeinen agitaatio	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Tuntematon

¹ Raportoitu anestesian induktion ja ylläpidon aikana

² Raportoitu anestesian induktion aikana

³ Raportoitu muiden kuin potilaiden tahattoman altistumisen jälkeen

Muita samankaltaisten tuotteiden kanssa raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Sydän: Pitkä QT-aika elektrokardiogrammissa

Pediatriiset potilaat

Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja voimakkuuden on arvioitu olevan samanlaisia lapsilla ja aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (seuraavalle taholle):

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja hoito

Desfluraanin yliannostuksen oireet ovat odotettavasti samanlaisia kuin muilla höyrystettävillä inhalaatioanesteeteilla: anestesian syveneminen, sydän- ja/tai hengityslama spontaanisti hengittäville potilailla ja hypotensio ventiloituilla potilailla, joilla saattaa esiintyä hyperkapniaa ja hypoksiaa vasta myöhäisessä vaiheessa.

Yliannostustapauksissa toimitaan seuraavasti: Desfluraanin anto lopetetaan, ilmatien avoimuus varmistetaan ja aloitetaan avustettu tai kontrolloitu ventilaatio puhtaalla hapella. Verenkierrotoimintaa on tuettava ja ylläpidettävä asianmukaisella tavalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermosto; yleisanestesiassa käytettävät valmisteet; halogenoidut hiilivedyt; ATC-koodi: N01AB07

Desfluraani kuuluu halogenoituihin metyylietyylieettereihin, jotka annostellaan inhaloimalla. Se saa aikaan annoksesta riippuvan tilapäisen tajunnan ja kiputunnon menetyksen, estää tahdonalaisen motorisen aktiiviteetin, vähentää autonomisia refleksejä ja lamauttaa hengitys- ja verenkierrotoiminnan. Desfluraani on väritön, haihtuva neste, jonka kiehumispiste on 22,8 °C. Se ei ole tulenarkaa tai räjähtävää anestesiassa käytettävissä sekoitussuhteissa.

Muita saman ryhmän aineita ovat enfluraani ja isofluraani, jotka on halogenoitu sekä kloorilla että fluorilla. Desfluraani on halogenoitu ainoastaan fluorilla.

Kuten desfluraanin rakenteesta voidaan päätellä, desfluraanin veri-kaasujakautumisvakio (0,42) on pienempi kuin kaikilla muilla potenteilla inhalaatioanesteeteilla (isofluraanin veri-kaasujakautumisvakio on 1,4), ja vieläkin pienempi kuin typpioksiduulilla (0,46). Nämä tiedot osoittavat, että desfluraani on sopiva aine käytettäväksi silloin, kun nopea anestesiasta toipuminen on tarpeen.

Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella anestesian induktio ja anestesiasta toipuminen tapahtuvat nopeammin desfluraanilla kuin isofluraanilla, jolla on samanlainen kardiovaskulaarinen profiili.

Desfluraanianestesian aikana EEG:ssä ei ole ilmennyt merkkejä epilepsia-kohtauksista tai muista keskushermostoon kohdistuvista epätoivottavista vaikutuksista, eikä adjuvanttilääkityksen samanaikainen käyttö ole tuottanut odottamattomia tai toksisia EEG-vasteita.

Tähänastiset kliiniset tutkimukset, joissa on käytetty päätemuuttujina sydänlihaksen

iskemiaa, infarktia ja potilaan kuolemaa, eivät ole osoittaneet, että desfluraanin pieniin sepelvaltimoihin kohdistamaan vaikutukseen liittyy steal-vaikutusta tai sydänlihaksen iskemiaa sepelvaltimotautipotilailla.

Tutkimukset malignille hypertermialle altteilla sioilla osoittivat, että desfluraani on voimakas malignin hypertermian laukaisija.

Desfluraanin farmakologinen vaikutus on annosriippuvainen.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiset ominaisuudet

Kuten desfluraanin fysikaalis-kemiallisen profiilin perusteella on voitu ennustaa, sekä eläimillä että ihmisellä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että desfluraani kulkeutuu elimistöön hieman nopeammin kuin muut höyrystettävät anesteetit, ja mahdollistaa anestesian nopeamman induktion. Se myös poistuu elimistöstä nopeammin, mikä nopeuttaa anestesiasta toipumista ja mahdollistaa anestesiasyvyyden säätämisen joustavasti. Desfluraani eliminoituu keuhkojen kautta ja sen metabolia on minimaalista (0,02 %), joten toksisten vaikutusten mahdollisuus on pieni.

Potilaiden ominaisuudet

Desfluraanin farmakologinen vaikutus korreloi sisäänhengitysilman desfluraanipitoisuuden kanssa. Desfluraanin merkittävimmät haittavaikutukset ovat sen farmakologisen vaikutuksen pidemmälle menneitä muotoja.

MAC-arvo (pienin pitoisuus alveoleissa) pienenee iän myötä. Annostusta suositellaan pienentämään potilaille, joilla on hypovolemia, hypotensio tai huono yleiskunto (ks. kohta 4.4.).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusfarmakologia, akuutti ja subkrooninen toksisuus

Desfluraanin akuuttia ja subkroonista toksisuutta koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että se lamaa hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaa pitoisuusriippuvaisesti ja ennustettavissa ja hallittavissa olevalla tavalla. Tässä yhteydessä desfluraani ei ole aiheuttanut elinspesifistä toksisuutta.

Desfluraani ei herkistänyt sydänlihasta eksogeenisesti annostellulle adrenaliinille sioilla. Desfluraani näytti laajentavan sepelvaltimoita arteriolitasolla eräissä eläinlajikoemuksissa samalla tavalla kuin isofluraani. Eläinmallissa, jossa simuloitiin sepelvaltimotautia tajuissaan olevilla, pysyvästi instrumentoiduilla koirilla, desfluraani ei näyttänyt ohjaavan verta kollateraalisuonista riippuvaisilta sydänlihaksen alueilta normaalisti perfusoiduille alueille (ei sepelvaltimoiden steal-vaikutusta).

Lisääntymistoksisuus

Alkiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa rotille ja kaneille annettiin desfluraania organogeneesin aikana, todettiin alkiotoksisia vaikutuksia 4 MAC-tuntia/vrk (noin 40 kumulatiivisen MAC-tunnin) altistusjakson jälkeen. Haittavaikutuksia ei havaittu 10 kumulatiivisen MAC-tunnin altistusjakson jälkeen.

Rotilla gestaaation ja imetyksen aikana implantaation jälkeistä lisääntyntä poikasten painonnousun pysähtymistä ja vähenemistä havaittiin emojen 4 MAC-tuntia/vrk altistusjakson jälkeen. Tänä samana ajanjaksona emojen altistus 1 MAC-tunti/vrk ei aiheuttanut haittavaikutuksia. Kaikki sikiössä tai poikasissa havaitut haittavaikutukset rajoittuivat ryhmiin, joissa ilmeni emotoksisuutta (kuolema ja vähentynyt painonnousu). Poikasiin kohdistuvat vaikutukset voivat olla merkinä desfluraanin farmakologisesta vaikutuksesta naaraspuoliseen eläimeen.

Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys heikkeni altistuksella 4 MAC-tuntia/vrk. Vaikutukset rajoittuivat niihin annosryhmiin, joissa havaittiin emotoksisuutta.

Julkaistut eläinkokeet (mm. kädellisillä), joissa eläimille annettiin lievään tai keskivaikeaan anestesiaan johtaneita annoksia, osoittivat anesteettien käytön johtavan solukatoon kehittyvissä aivoissa aivojen nopean kasvun tai synaptogeenin aikana, mikä voi olla yhteydessä pitkittyneisiin kognitiivisiin puutosoireisiin. Näiden prekliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Mutageenisuus

Yksityiskohtaisissa *in vivo*- ja *in vitro* -tutkimuksissa ei ole todettu näyttöä desfluraanin mutageenisuudesta.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia desfluraanin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Desfluraani voi reagoida kuivuneiden hiilidioksidiabsorbenttien (CO₂) kanssa ja muodostaa hiilimonoksidia (CO).

Hiilimonoksidin muodostumisen vaaran ehkäisemiseksi takaisinhengitysjärjestelmissä ja mahdollisen karboksihemoglobiinin pitoisuuksien kohoamisen ehkäisemiseksi on käytettävä tuoreita (kosteita) hiilidioksiabsorbentteja.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo pystyasennossa tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kullanruskeasta tyyppin III lasista valmistettu 250 ml lasipullo, jota peittää PVC-kuori ja joka on varustettu HDPE/ Eteenipropyyleeni-dieenimonomeeri (EPDM) -sulkimella ja alumiinireunuksella.

Pakkaus koko 1 ja 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Hoitoalan ammattilaisten tahaton altistuminen desfluraanille voi johtaa ei-toivottujen vaikutusten vaaraan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (pohjakerros), 2252 TR
Voorschoten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31684

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.07.2015
Uudistamispäivämäärä: 18.09.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desfluraani Piramal 100 % (v/v) Inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

desfluran 100 % (v/v)

3. LÄKEMEDELFORM

Klar, färglös, inhalationsånga, vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Desfluran är indicerad för inandning som induktion och/eller underhåll av generell anestesi för patienter i slutenvården och poliklinisk kirurgi hos vuxna och som underhåll av anestesi hos spädbarn och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Desfluran ska endast administreras av sjukvårdspersonal som är utbildad i administrering av generell anestesi med en inhalator som är särskilt utformad och kalibrerad för användning med desfluran.

Utrustning för att hålla fria luftvägar, konstgjord andning, syrgasberikning och cirkulatorisk återupplivning måste finnas omedelbart tillgänglig.

Parametrar som EKG, blodtryck, syremättnad och pCO₂ vid utandning måste övervakas under anestesi (se avsnitt 4.4).

Dosering

Administreringen av generell anestesi måste individualiseras baserat på hur patienten svarar. Doseringen bestäms beroende på önskad effekt, med hänsyn till patientens ålder och kliniska status.

MAC-värden (minsta alveolära koncentration vid vilken 50 % av patienterna inte visar någon reaktion på ett standardiserat kirurgiskt snitt) värden för desfluran minskar med stigande patientålder. Dosen av desfluran ska justeras i enlighet därmed.

Den procentuella koncentrationen av desfluran motsvarande 1 MAC har fastställts inom bärargas enligt tabell 1 nedan.

Tabell 1
Procentuell koncentration av desfluran motsvarande 1 MAC enligt patientålder och inhalationsblandning (medeltal ± standardavvikelse [SD])

Ålder	N*	100 % syre	N*	60 % lustgas/40 % syrgas
2 veckor	6	9,2 ± 0,0	-	-

10 veckor	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 månader	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 år	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 år	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 år	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 år	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 år	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 år	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 år	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = antal crossover-par (med användning av upp-och-ned-metoden för kvantala svar).

Premedicinering

Premedicinering ska beslutas efter att varje patients individuella behov har beaktats. Användning av antikolinerga läkemedel är ett val för narkosläkaren.

Desfluran kan kombineras med andra substanser som vanligtvis används vid anestesi, företrädesvis intravenösa opioider, bensodiazepiner och hypnotika. Opioider eller bensodiazepiner minskar mängden desfluran som krävs för att framkalla anestesi.

Behovet av desfluran minskar också vid samtidig användning av lustgas (N₂O). Desfluran minskar den rekommenderade dosen av neuromuskulära hämmare (se även avsnitt 4.5). Om ökad avslappning krävs kan ytterligare doser av muskelavslappande medel ges.

Induktion av anestesi hos vuxna

Med hänsyn till den dåliga toleransen för inandning av desfluran hos vakna patienter, måste nyttariskförhållandet för en sådan procedur analyseras från fall till fall.

Hos vuxna rekommenderas en startkoncentration på 3 %, ökad i steg om 0,5-1,0 % vartannat till vart tredje andetag. Inandade koncentrationer på 4-11 % av desfluran ger vanligtvis kirurgisk anestesi inom 2-4 minuter.

Högre koncentrationer på upp till 15 % kan användas. Sådana koncentrationer av desfluran kommer proportionellt att späda ut koncentrationen av syrgas och inledande syrgastillförsel bör vara 30 % eller högre.

Under induktion hos vuxna var den totala incidensen av oxyhemoglobin-desaturering (SpO₂ < 90 %) 6 %. Höga koncentrationer av desfluran kan inducera biverkningar i de övre luftvägarna. Efter induktion hos vuxna med ett intravenöst läkemedel som tiopental eller propofol, kan desfluran påbörjas vid cirka 3-6 % (0,5-1 MAC), oavsett om bärargasen är O₂ eller N₂O/O₂.

Kontinuerlig, kortvarig agitation kan förekomma under induktionen av anestesi med desfluran.

Induktion av anestesi hos barn

Desfluran ska inte användas för induktion av generell anestesi hos barn på grund av den höga förekomsten av hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasm och ökad salivavsöndring (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Underhåll av anestesi hos vuxna

Desfluran på 2,5-8,5 % kan krävas när det administreras med syrgas eller syrgasberikad luft. Hos vuxna kan kirurgiska anestesinivåer bibehållas med en reducerad koncentration

av desfluran (2-6 %) när lustgas används samtidigt.

Om höga koncentrationer av lustgas används är det viktigt att säkerställa att den inhaleda gasblandningen innehåller minst 25 % syrgas.

Vid användning av opioider, bensodiazepiner eller andra sedativa läkemedel behövs lägre doser av desfluran (se avsnitt 4.5).

Blodtryck och hjärtfrekvens under underhåll

Blodtryck och hjärtfrekvens måste övervakas noggrant under underhåll som en del av utvärderingen av anestesidjupet (se avsnitt 4.4).

Underhåll av anestesi hos barn

Desfluran är indicerat för underhåll av anestesi hos spädbarn och barn. Kirurgiska anestesinivåer kan bibehållas hos barn med endtidala koncentrationer av desfluran på 5,2-10 %, med eller utan samtidig användning av lustgas. Även om endtidala koncentrationer av desfluran på upp till 18 % har administrerats under korta tidsperioder, är det viktigt att säkerställa att den inandade blandningen innehåller minst 25 % syrgas om höga koncentrationer med lustgas används.

Desfluran ska inte användas för underhåll av anestesi hos icke-intuberade barn under 6 år på grund av en ökad incidens av andningsrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Användning vid tandkirurgi

Administrering av desfluran för dental användning måste vara begränsad till enbart sjukhus och poliklinisk kirurgi (se avsnitt 4.3).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Koncentrationer av 1-4 % desfluran tillsammans med lustgas eller syrgas har administrerats framgångsrikt till patienter med kroniskt nedsatt njur- eller leverfunktion och under njurtransplantationskirurgi. På grund av låg metabolism är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Användning hos neurokirurgiska patienter

Desfluran ska administreras vid 0,8 MAC eller mindre och i kombination med en barbituratinduktion och hyperventilering (hypokapni) tills cerebral dekompression uppnås hos patienter med känd eller misstänkt ökning av trycket i cerebrospinalvätskan (CSFP). Lämplig uppmärksamhet måste ägnas åt att upprätthålla cerebralt perfusionstryck (se avsnitt 4.4).

Användning av desfluran hos hypovolemiska, hypotensiva, försvagade och äldre patienter

Liksom med andra potenta inhalationsanestetika rekommenderas en lägre koncentration av desfluran till dessa patienter.

Administreringssätt

Desfluran administreras genom inhalation.

4.3 Kontraindikationer

Desfluran får inte användas:

- Hos patienter för vilka generell anestesi är kontraindicerad.
- Hos patienter med känd överkänslighet mot halogenerade anestetika,

- andra halogenerade kolväteföreningar.
- Hos patienter med känd eller misstänkt benägenhet för malign hypertermi (MH) eller med motsvarande ärftlig disposition för MH.
- För induktion av anestesi hos barn på grund av den betydande risken för hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasm och ökad salivavsöndring.
- För underhåll av anestesi hos icke-intuberade barn under 6 år på grund av en ökad incidens av andningsrelaterade biverkningar.
- Som det enda narkosmedlet hos patienter med risk för kranskärlsjukdom eller hos patienter där ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck inte är önskvärt.
- Hos patienter med tidigare bekräftad hepatit eller där en oförklarad måttlig till svår leverdysfunktion (t.ex. gulsot, oförklarad feber eller leukocytos/eosinofili) har inträffat efter en tidigare administrering av halogenerad anestesi.
- Hos patienter som genomgår tandgrepp utanför ett sjukhus eller en mottagning.

4.4 Varningar och försiktighet

Desfluran bör användas med försiktighet hos patienter utan intuberade luftvägar.

Malign hypertermi (MH)

Hos predisponerade personer (historik av malign hypertermi, myopati som muskeldystrofier, King-Denboroughs syndrom, myotonisk dystrofi, centronukleär myopati) kan potenta inhalationsanestetika utlösa ett skelett-muskel-hypermetabolt tillstånd som leder till högt syrebehov och det kliniska syndromet som kallas malign hypertermi. Desfluran har visats vara en potentiell utlösare av malign hypertermi. Det kliniska syndromet signaleras av hyperkapni och kan inkludera muskelstelhet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och/eller instabilt blodtryck. Vissa av dessa icke-specifika tecken kan också uppträda under lätt anestesi: akut hypoxi, hyperkapni och hypovolemi. Behandling av malign hypertermi inkluderar utsättning av utlösande läkemedel, administrering av intravenöst dantrolennatrium och tillämpning av understödande behandling. Njursvikt kan uppträda senare och urinflödet ska övervakas och om möjligt upprätthållas.

Desfluran ska inte användas hos patienter som är kända för att vara predisponerade för malign hypertermi. Fall av malign hypertermi med dödlig utgång under behandling med desfluran har rapporterats.

Perioperativ hyperkalemi

Användning av inhälerade anestetika har förknippats med mycket sällsynta öknings av serumkaliumnivåer som har lett till hjärtarytmier hos patienter under den postoperativa perioden, ibland med dödlig utgång. Tillståndet har beskrivits hos patienter med latent såväl som utvecklad neuromuskulär sjukdom, särskilt Duchennes muskeldystrofi. Användning av suxametonium (succinylkolin) har förknippats med de flesta, men inte alla, av dessa fall. Dessa patienter visade tecken på muskelskada med ökad koncentration av serumkreatininkinase och myoglobinuri. Trots likheten med malign hypertermi uppvisade inga av dessa patienter tecken eller symptom på muskelstelhet eller hypermetabolism.

Snabb och kraftfull behandling av hyperkalemi och arytmier rekommenderas. Efterföljande utvärdering av latent neuromuskulär sjukdom är indicerad. Därefter ska dessutom eventuell förekomst av latent neuromuskulär sjukdom klarläggas.

Obstetrik

På grund av det begränsade antalet studerade patienter har säkerheten för desfluran inte fastställts för användning vid obstetriska ingrepp. Desfluran är ett uterusavslappande medel och minskar blodflödet i livmoder och placenta (se avsnitt 4.6).

Glukosförhöjning

Desfluran har förknippats med en viss förhöjning av glukos intraoperativt.

Effekter på levern

Vid användning av halogenerade anestetika har störningar i leverfunktionen, ikterus och levernekros med dödlig utgång rapporterats: sådana reaktioner verkar tyda på överkänslighet. Desfluran kan orsaka hepatit på grund av överkänslighet hos patienter som har sensibiliserats genom tidigare exponering för halogenerade anestetika. Cirros, viral hepatit eller annan redan existerande leversjukdom kan vara en anledning att välja ett annat anestesimedel än ett halogenerat anestesimedel.

Ökat tryck i cerebrospinalvätskan (CSFP)

Desfluran kan framkalla en dosberoende ökning av trycket i cerebrospinalvätskan (CSFP) när det administreras till patienter med lesioner som upptar utrymme. Hos sådana patienter ska desfluran administreras vid 0,8 MAC eller mindre, och i kombination med en barbituratinduktion och hyperventilering tills cerebral dekompression uppnås. Lämplig uppmärksamhet måste ägnas åt att upprätthålla cerebralt perfusionstryck

Vid hotande intrakraniell hypertoni rekommenderas inte användning av desfluran.

Kardiovaskulär sjukdom

Det är viktigt att upprätthålla hemodynamisk stabilitet hos patienter med kranskärslsjukdom för att förhindra myokardisemi. Efter en snabb ökning av desflurankoncentrationen har markant ökning av pulsfrekvens, genomsnittligt arteriellt tryck samt adrenalin- och noradrenalinivåer observerats. Desfluran ska inte användas som enda anestesimedel hos patienter med risk för kranskärslsjukdom, eller hos patienter där ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck inte är önskvärt. Det kan användas tillsammans med andra läkemedel, helst intravenösa opioider och hypnotika.

Ökningar av hjärtfrekvens och blodtryck som inträffar efter snabba, stegvisa ökningar av endtidal koncentration av desfluran, behöver inte under underhåll av anesthesi utgöra otillräcklig anesthesi. Förändringarna på grund av sympatisk aktivering försvinner efter cirka 4 minuter. Ökningar av hjärtfrekvens och blodtryck som inträffar före eller utan en snabb ökning av desflurankoncentrationen kan tolkas som lätt anesthesi.

Hypotoni och andningsdepression ökar i och med att anestesin fördjupas.

Arytmier har observerats i samband med användning av desfluran. Alla patienter som sövs med desfluran ska övervakas konstant. Parametrar som EKG, blodtryck, syremättnad och pCO₂ vid utandning måste övervakas i en miljö där en fullständig uppsättning med återupplivningsutrustning finns tillgänglig och personalen är utbildad i återupplivningstekniker.

Uttorkade CO₂-absorbenter

Desfluran kan reagera med uttorkade koldioxid- (CO₂) absorbenter och producera kolmonoxid, vilket kan leda till förhöjda nivåer av karboxyhemoglobin hos vissa patienter. Fallrapporter tyder på att bariumhydroxidkalk och sodakalk blir uttorkat när färsk gaser passerar genom CO₂-behållaren vid höga flödeshastigheter under många timmar eller dagar. Bildningen av koloxid är inte kliniskt signifikant när absorbenten är normalt hydrerad. Följ noga bruksanvisningen för CO₂-absorbenter som tillhandahålls av tillverkaren. Om en kliniker misstänker att CO₂-absorbenten kan vara uttorkad ska den bytas ut före administrering av desfluran.

Postanestetisk smärta

Snabbt uppvaknande med desfluran ska beaktas i de fall där postanestetisk smärta

förväntas. Försiktighet ska iakttas så att lämplig smärtlindring har administrerats till patienten i slutet av proceduren eller tidigt under den postanestetiska vistelsen på vårdenheten.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Upprepad anestesi inom en kort tidsperiod bör hanteras med försiktighet. Effekterna av desfluran hos patienter med hypovolemi, hypotoni eller dåligt allmäntillstånd har inte undersökts i någon större utsträckning. Hos dessa patienter är det tillrådligt att minska koncentrationerna. Desfluran ska inte ges till patienter som är benägna att drabbas av bronkkonstriktion på grund av risken för bronkospasmer. En kontinuerlig excitation med kort varaktighet kan inträffa under induktion av anestesi.

Operationer i mellanörat

Liksom andra flyktiga anestesimedel ökar desfluran trycket i mellanörat, särskilt hos barn, varför det rekommenderas att trycket i mellanörat övervakas under anestesi med desfluran.

Pediatrisk population

Desfluran är inte indicerat för induktion av inhalerad anestesi hos barn och spädbarn på grund av den höga förekomsten av hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasmer och ökad slemsekretion.

Försiktighet bör iakttas när desfluran används för underhåll av anestesi med larynxmask (LMA) eller ansiktsmask hos barn i åldern 6 år eller yngre på grund av den ökade risken för biverkningar i andningsorganen, t.ex. hosta och laryngospasm, speciellt vid avlägsnande av LMA efter djup anestesi.

Desfluran är inte indicerat för underhåll av anestesi hos icke-intuberade barn.

Desfluran ska användas med försiktighet hos barn med historik av astma eller nyligen genomgången infektion i de övre luftvägarna eftersom det kan finnas risk för bronkkonstriktion och ett ökat luftvägsmotstånd.

När barn återhämtar sig efter anestesi kan en kort period av agitation uppkomma som förhindrar samarbete.

QT-intervallförlängning

Det har rapporterats om fall av QT-intervallförlängning, mycket sällsynta förknippade med Torsade de Pointes (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas vid administrering av desfluran till känsliga patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av kväveoxid minskar MAC för desfluran (se tabell 1).

Depolariserande och icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Vanligt förekommande muskelavslappnande medel förstärks av desfluran. Anestetiska koncentrationer av desfluran vid jämvikt minskar ED₉₅ av suxametonium med cirka 30 % och för atrakurium och pankuronium med cirka 50 % jämfört med N₂O/opioidanestesi.

I tabell 2 visas de doser av pankuronium, atrakurium, suxametonium och vekuronium som krävs för att uppnå en 95-procentig depression (ED95) av neuromuskulär överföring enligt olika koncentrationer av desfluran (dessa doser är identiska med de som krävs för isofluran). ED95 för vekuronium är lägre än 14 % med desfluran än isofluran. Dessutom är återhämtningen från neuromuskulär blockad längre med desfluran än med isofluran.

Tabell 2. Dos av muskelavslappnande medel (mg/kg) som inducerar 95-procentig depression av neuromuskulär överföring.

MAC Desfluran	Pankuronium	Atrakurium	Suxameton	Vekuronium
0,65 MAC /60 % N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* EF	* EF
1,25 MAC/60 % N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* EF	* EF
1,25, MAC/ O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* EF = Ej fastställt

Den hypotensiva effekten kan förstärkas när desfluran administreras samtidigt med ACE-hämmare, tricykliska antidepressiva medel, MAO-hämmare, antihypertensiva läkemedel eller betablockerare.

Relaxometri rekommenderas för exakt dosering.

Läkemedel för premedicinering inför anestesi

Inga kliniskt signifikanta biverkningar relaterade till den utbredda användningen av läkemedel för premedicinering inför anestesi eller läkemedel som används under anestesi (intravenösa anestetika och lokala anestetika) har rapporterats under kliniska studier. Effekten av desfluran på tillgängligheten av andra läkemedel har inte fastställts.

Uppvaknandet påverkas av samtidiga anestetika med lugnande-hypnotisk effekt såsom bensodiazepiner, opioider m.m.

Opiater och bensodiazepiner

Patienter som sövdes med olika koncentrationer av desfluran och fick ökande doser av fentanyl eller midazolam visade ett minskat anestesibehov eller MAC (se tabell 3). Det förväntas att det kommer att finnas en liknande påverkan på MAC med andra opioider och sedativa läkemedel.

Tabell 3. Effekt av fentanyl eller midazolam på desfluran MAC

	Koncentration* (%) av desfluran i O ₂	% minskning av koncentration
Inget fentanyl	6,33-6,35	-
Fentanyl (3 µg/kg)	3,12-3,46	46-51
Fentanyl (6 µg/kg)	2,25-2,97	53-64
Inget midazolam	5,85-6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Patienter i åldern 18-65 år.

Kontraindikationer för samtidig användning.

- Bör undvikas eller användas med extrem försiktighet hos patienter som genomgår anestesi med tanke på risken för att inducera kammarflimmer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På grund av det begränsade antalet studerade patienter har säkerheten för desfluran inte fastställts för användning vid obstetriska ingrepp. Desfluran är ett uterusavslappande medel och minskar blodflödet i livmoder och placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Desfluran ska endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med desfluran.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om desfluran/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med desfluran efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Amning ska undvikas efter anestesi tills desfluran har eliminerats (cirka 24 timmar).

Fertilitet

Det finns inga data om desflurans potentiella effekter på fertiliteten hos människa. Hos råttor observerades effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om desflurans effekter efter anestesi på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna bör dock informeras om att förmågan att utföra sådana uppgifter kan vara nedsatt efter generell anestesi. Det är därför tillrådligt att undvika sådana uppgifter under 24 timmar efter anestesi.

4.8 Biverkningar

Desfluran kan orsaka dosberoende hjärt- och andningsdepression och en lätt intraoperativ ökning av blodglukosnivåerna. De flesta biverkningar är lindriga till måttliga. Illamående och kräkningar har observerats under den postoperativa perioden, vanliga följdverkningar av kirurgi och generell anestesi, vilket kan bero på inhalationsanestesimedel, andra läkemedel som administreras intraoperativt eller postoperativt samt på patientens svar på det kirurgiska ingreppet.

De biverkningar som anges nedan är kategoriserade enligt följande frekvenskonvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

I tabell 4 anges biverkningarna efter organsystem enligt MedDRA:s terminologi och frekvenser.

Tabell 4. Biverkningar		
Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Koagulopati	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi Hypokalemi Metabol acidosis	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Andningsupphåll Agitation	Vanliga Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Somnolens Anfall Yrse ³ Migrän ³ Encefalopati ³	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit Ulcerös keratit ³ Okulär hyperemi ³ Nedsatt synskärpa ³ Ögonirritation ³ Ögonsmärta ³ Blindhet, övergående ³ Okulär ikterus ³	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Hjärtat	Nodal arytmier Bradykardi Takykardi Hjärtinfarkt Myokardischemi Arytmier Hjärtstillestånd Torsade de Pointes Kammarsvikt Kammarhypokinesi Förmaksflimmer Takyarytmier ³ Hjärtklappning ³	Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertoni Vasodilatation Malign hypertoni Blödningar Hypotoni Chock	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Apné ¹ Hosta ¹ Laryngospasm ² Hypoxi ¹ Andningssvikt Dyspné Bronkospasm Hemoptys	Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar ¹ Illamående ¹ Överproduktion av saliv ¹ Akut pankreatit Buksmärta	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Leversvikt Levernekros Hepatit	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

	Kolestas Gulsot Onormal leverfunktion Leversjukdom	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria Erytem Brännande känsla i huden ³	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Rabdomyolys	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Malign hypertermi Asteni Obehag Trötthet ³	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Onormalt elektrokardiogram Elektrokardiogram, förlängt QTc-intervall Elektrokardiogram, ST-T-förändring Elektrokardiogram, T-vågsinversion Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas Onormalt koagulationstest Förhöjt ammoniakvärde Förhöjt blodbilirubin Förhöjt blodglukos	Vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer ³	Postoperativ agitation	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Ingen känd frekvens

¹ Rapporterat under induktion och underhåll av anestesi.

² Rapporterat under induktion av anestesi.

³ Rapporterat av icke-patienter efter oavsiktlig exponering.

Andra biverkningar som rapporterats med liknande produkter inkluderar:
Hjärtat: förlängning av QT-tiden på elektrokardiogram

Pediatrik population

Frekvensen, typen och intensiteten av dessa biverkningar anses vara identiska för barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och behandling vid överdosering

Symtomen på överdosering av desfluran förväntas vara desamma som för andra flyktiga medel med en djup anestesi, hjärt- och/eller andningsdepression hos patienter med spontan andning och hypotoni hos ventilerade patienter där hyperkarbi och hypoxi kan förekomma först i ett sent skede.

Vid överdosering ska följande åtgärder vidtas: Desfluran ska stoppas, en fri luftväg etableras och assisterad eller kontrollerad ventilation med ren syrgas ska initieras. Den hemodynamiska funktionen måste stödjas och underhållas på rätt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystem; anestetika; allmänna; halogenerade kolväten; ATC-kod: N01AB07

Desfluran tillhör en familj av halogenerade metyletyletrar, som administreras genom inhalation och framkallar en dosrelaterad tillfällig förlust av medvetande och smärtförnimmelser, hämning av viljestyrd motorisk aktivitet, minskning av autonoma reflexer, samt depression av andning och det kardiovaskulära systemet. Desfluran är en färglös, flyktig vätska med en kokpunkt på 22,8°C. Det är inte brandfarligt eller explosivt i de blandningsförhållanden som används inom anestesiologi.

Andra medlemmar i serien inkluderar enfluran och isofluran som är halogenerade med klor samt fluor. Desfluran halogeneras uteslutande med fluor.

Som framgår av dess struktur är diffusionskoefficienten för gas i blodet för desfluran (0,42) lägre än alla tillgängliga flyktiga anestetika (isofluran har 1,4 fördelningskoefficient för blodgas) och något lägre än lustgas (0,46). Dessa data tyder på att desfluran skulle uppfylla behovet av ett medel som kännetecknas av snabb återhämtning.

Djurstudier har visat snabbare induktion och uppvaknande med desfluran än med isofluran-anestesi med liknande kardiovaskulär profil. EEG-övervakning detekterade inte epileptogena effekter eller andra biverkningar i centrala nervsystemet under desfluran-anestesi, och samtidig användning av adjuvanta läkemedel gav inga oväntade eller toxiska EEG-svar.

Hittills har kliniska studier som utvärderat myokardischemi, infarkt och död som resultatparametrar inte fastställt att de kranskärlsarteriella egenskaperna hos desfluran är förknippade med koronar steal-syndrom eller myokardischemi hos patienter med kranskärlssjukdom.

Studier på grisar med predisposition för malign hypertermi tyder på att desfluran är en kraftfull utlösare för malign hypertermi.

Den farmakologiska effekten av desfluran är dosberoende.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Som förutsetts från dess fysiokemiska profil tyder farmakokinetiska studier hos djur såväl som hos människa på att desfluran tas upp av kroppen snabbare än andra flyktiga anestetika, och möjliggör snabbare induktion. Det elimineras också ut ur kroppen snabbare, vilket ger snabb återhämtning och flexibilitet vid justering av anestesidjupet. Desfluran elimineras via lungorna och metaboliseras endast minimalt (0,02 %), vilket innebär en låg potential för toxicitet.

Egenskaper hos patienter

Den farmakologiska effekten står i proportion till den inandade koncentrationen av desfluran. De huvudsakliga biverkningarna är exacerbationer av den farmakologiska effekten.

Minsta alveolära koncentration (MAC) minskar med stigande ålder. En minskning av dosen rekommenderas hos hypovolemiska, hypotensiva och svaga patienter, vilket anges i avsnitt 4.4.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi, akut och subkronisk toxicitet

Icke-kliniska data om akut och subkronisk toxicitet hos desfluran visar att det på ett koncentrationsberoende sätt utlöser en förutsägbar och kontrollerbar depression av andningen och cirkulationssystemet. Det förelåg ingen utveckling av organspecifik toxicitet med desfluran i detta fall.

Hos svin sensibiliserade inte desfluran myokardiet för exogent administrerat adrenalin. Desfluran förefaller producera kranskärlsdilatation på arteriell nivå i utvalda djurmodeller på ett liknande sätt som isofluran. I en djurmodell som simulerar kranskärlssjukdom med medvetna, kroniskt instrumenterade hundar verkar desfluran inte avleda blod från kollateralberoende myokardium till normalt perfuserade områden ("koronart steal-syndrom").

Reproduktionstoxicitet

Embryotoxicitetsstudier där råttor och kaniner fick desfluran under organogenesfasen visade embryotoxiska effekter efter en exponeringsperiod på 4 MAC-timmar per dag (cirka 40 kumulativa MAC-timmar). Ingen biverkning upptäcktes efter en exponeringsperiod på 10 kumulativa MAC-timmar.

Hos råttor observerades under dräktighet och laktation en ökad förlust efter implantation och minskning av viktökning hos avkomman efter en exponeringsperiod hos modern på 4 MAC-timmar/dag. Under samma period orsakade inte maternell exponering på 1 MAC-timme/dag några biverkningar. Alla observerade biverkningar på fostret eller avkomman begränsades till grupper där maternell toxicitet (dödsfall och minskad viktökning) förekom, dvs. effekterna på avkomman kan återspegla den farmakologiska effekten av desfluran på hondjuret.

Fertiliteten hos han- och honråttor minskade vid en exponering på 4 MAC-timmar/dag. Effekterna var begränsade till de dosgrupper där maternell toxicitet observerades.

Publicerade djurstudier (inklusive primater) vid doser som leder till lätt till måttlig anestesi visar att användning av anestetika under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till cellförlust i den växande hjärnan som kan förknippas med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är inte känd.

Mutagenicitet

En detaljerad undersökning av in vivo- och in vitro-studier visade inga tecken på mutagena egenskaper hos desfluran.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier av desflurans karcinogenicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Desfluran kan reagera med uttorkade koldioxid- (CO₂) absorberande ämnen för att producera kolmonoxid (CO).

För att förhindra risken för bildning av kolmonoxid i återandningskretsar och risken för förhöjda nivåer av karboxyhemoglobin ska färskt (vått) koldioxidabsorberande material användas.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara flaskan i upprätt läge med locket ordentligt förslutet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 ml, bärnstensfärgad flaska av typ III-glas, och PVC-beläggning på utsidan av flaskan med HDPE-/Eten Propylen Dien Monomer (EPDM)-förslutning och en krimpningsförsegling av aluminium.

Förpackningsstorlekar om 1 och 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för avfallshandling och övrig handtering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Oavsiktlig exponering av vårdpersonal för desfluran kan leda till en risk för biverkningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (pohjakerros), 2252 TR
Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31684

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.07.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 18.09.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.04.2024