

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Suprane inhalaatiohöyry, neste

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Desfluraani

### 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste.

Väritön, haihtuva neste.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Desfluraani on tarkoitettu inhalaatioanestesian induktioon aikuisilla ja ylläpitoon lapsilla ja aikuisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Desfluraania saa annostella vain yleisanestesian antoon perehtynyt henkilö erityisesti desfluraanin annosteluun suunnitellun ja tarkoitetun höyrystimen kautta.

##### Esilääkitys

Esilääkityksen käyttö ja sen valinta on tehtävä yksilöllisesti.

##### Vaikutukset liittänohoitoo

Desfluraanin voi yhdistää muihin aineisiin, joita käytetään normaalisti anestesian yhteydessä. Se tehostaa lihasrelaksanttien vaikutusta. Desfluraaniannosta voidaan pienentää, jos potilas saa samanaikaisesti bentsodiatsepiineja, opioideja tai muita aineita, joilla on sedatiivinen vaikutus. Desfluraanin tarve vähenee myös samanaikaisessa typpioksiduulin (N<sub>2</sub>O) käytössä (ks. taulukko).

Esilääkitystä annetaan potilaan tarpeen mukaan. Lisääntynyt syljeneritys voi vaatia antikolinergien käyttöä.

### Annustus

Desfluraanin MAC laskee potilaan iän kasvaessa. Desfluraanin annostus säädetään sen mukaisesti (ks. taulukko).

Desfluraania ei saa käyttää ainoana induktioanesteettina sepelvaltimotaudin riskiryhmään kuuluvilla tai potilailla, joiden sydämen sykkeen nopeutuminen tai verenpaineen kasvu ei ole toivottavaa. Desfluraania suositellaan käyttämään muiden valmisteiden, mieluiten laskimonsisäisten opioidien ja hypnoottien kanssa.

### Annoksen yksilöllistäminen

Yksi desfluraanin merkittävistä ominaisuuksista on, että sen tehoa voidaan muuttaa nopeasti säätelämällä sen pitoisuutta sisäänhengitysilmassa. Ylläpitoannosta on sovitettava asteittain kliinisen tehon perusteella.

### **Iän vaikutus MAC-pitoisuuteen (%) desfluraanianestesiassa**

Ikä	N*	MAC 100 % O <sub>2</sub>	N*	MAC 40 % O <sub>2</sub> /60 % N <sub>2</sub> O
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 metodia)

### Anestesian induktio aikuisille

Aikuisilla induktio suositellaan aloittamaan 3 %:n desfluraanipitoisuudella, nostamalla pitoisuutta 0,5 – 1,0 %:lla joka toisella tai kolmannella sisäänhengityksellä. Sisäänhengitysilman desfluraanipitoisuuden ollessa 4-11 %:a, alkaa anestesia 2-4 minuutissa. Korkeampia pitoisuuksia aina 15 %:iin asti voidaan käyttää. Tällaiset desfluraanipitoisuudet laimentavat kuitenkin suhteessa hapen pitoisuutta ja hapen annostelu vähintään 30 %:n pitoisuuksilla on aloitettava. Aikuisilla induktion aikana oksihemoglobiinin desaturaatio (SpO<sub>2</sub> < 90 %) oli kokonaisuudessaan 6 %:a. Suuret desfluraanipitoisuudet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia ylemmissä hengitysteissä. Ks. kohta 4.8. Kun induktio on aikaansaatu laskimoon annettavalla lääkkeellä, kuten tiopentaalilla tai propofolilla, voidaan desfluraanin annostelu aloittaa MAC –arvolla 0,5 – 1, huolimatta siitä onko kuljettajakaasuna O<sub>2</sub> vai N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (happi vai typpioksiduulin ja hapen seos).

Desfluraanin käytöstä neurokirurgisilla potilailla on rajoitettu kokemus. Desfluraani saattaa, annoksesta riippuen, nostaa kallonsisäistä painetta (CFSP) kun sitä annostellaan potilaille, joilla on kallonsisäistä tilaa vieviä vammoja. (ks kohta 4.4).

#### Lasten anestesiainduktio

Desfluraania ei saa käyttää inhalaatioanestesian induktioon lapsilla, koska se aiheuttaa heille usein yskää, hengityksen pidättämistä, apneaa, laryngospasmeja ja lisääntyntä syljeneritystä (ks. kohta 4.3).

#### Anestesian ylläpito aikuisilla

Desfluraanin ylläpitoannos riippuu potilaan yleisilasta, muista mahdollisista lääkkeistä (kuten typpioksiduulista) sekä kirurgisista ärsykeistä. Kun käytetään happea tai hapella rikastettua ilmaa, voidaan tarvita 2,5 – 8,5 %:n desfluraanipitoisuutta. Aikuisilla kirurgista anestesiaa voidaan ylläpitää pienemmillä desfluraanipitoisuuksilla, kun sitä käytetään yhdessä typpioksiduulin kanssa. Anestesiasyvyys pysyy yleensä desfluraanin ja typpioksiduulin samanaikaisessa annostelussa riittävänä, kun sisäänhengitysilmän desfluraanipitoisuus on 2 - 6 %.

Tätä suurempia desfluraanipitoisuuksia voidaan tarvita etenkin induktiovaiheessa. Hypoksiavaaran takia potilasta on tarkkailtava huolellisesti ja typpioksiduulin/ilman määrää säädeltävä mahdollisten merkkien mukaan.

Koska desfluraani liukenee vereen ja kudoksiin vain vähäisessä määrin, anestesiasyvyyttä voidaan muuttaa nopeasti kirurgisten ärsykkeiden mukaan.

#### Anestesian ylläpito lapsilla

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

#### Verenpaine ja sydämensyke ylläpidon aikana

Suuret desfluraanipitoisuudet nopeuttavat sydämen syketiheyttä, mikä voidaan tulkita virheellisesti anestesian pinnallisuudeksi. Kun anestesia syvenee, systolinen verenpaine alenee asteittain, mitä voidaan käyttää yhtenä anestesiasyvyyden mittarina (ks. kohta 4.4).

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla MAC-arvo on noin 70 % aikuisten annostuksesta 100 % hapessa ja 40 % aikuisten annostuksesta 60 % typpioksiduulissa (kts kohta 4.2 taulukko Iän vaikutus MAC-pitoisuuteen (%) desfluraanianestesiassa sekä kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Annostelu munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa

1- 4 %:n desfluraanipitoisuuksia on käytetty yhdessä typpioksiduulin tai hapen kanssa kroonista munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä munuaissiirroissa. Desfluraania voidaan käyttää potilailla, joiden maksan ja/tai munuaisten toiminta on heikentynyt, edellyttäen, että potilaan yleistila sallii sen. Ennen anestesian induktiota on korjattava hypovolemia (ks. kohta 5.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

Desfluraania ei saa antaa potilaille, joille inhalaatioanestesia on vasta-aiheinen. Sitä ei saa antaa myöskään potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä halogenoiduille inhalaatioanesteeteille, eikä niille, joilla on diagnosoitu maligni hypertermia tai joilla epäillään olevan geneettistä alttiutta sille.

Desfluraania ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin vahvistettu halogenoidusta inhalaatioanesteetista johtunut hepatiitti tai selittämätön kohtalainen tai vaikea maksan toimintahäiriö (esimerkiksi keltaisuus, johon liittyy kuume ja/tai eosinofilia).

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Maligni hypertermia

Inhalaatioanesteetit voivat joillakin, sille alttiilla henkilöillä, laukaista luustolihas- hypermetabolisen tilan, joka johtaa hapen suurentuneeseen tarpeeseen ja malignina hypertermiana tunnettuun kliiniseen oireyhtymään. Desfluraanin on osoitettu voivan laukaista malignin hypertermian. Oireyhtymän oire on hyperkapnia ja se voi johtaa lihasten jäykkyyteen, takykardiaan, hengityksen tihtymiseen, sinerrykseen, rytmihäiriöihin ja/tai epävakaaseen verenpaineeseen. Joitakin näistä epäspesifisistä oireista voi esiintyä myös kevyen anestesian aikana: äkillinen hapenpuute, hyperkapnia ja hypovolemia. Malignin hypertermian hoitoon kuuluu laukaisevien tekijöiden annon keskeyttäminen, dantroleenin anto laskimoon ja muut tukihoitot. Munuaisten vajaatoimintaa voi ilmetä myöhemmin ja virtsan määrää täytyy seurata jatkuvasti jos mahdollista. Desfluraania ei saa antaa henkilöille, joiden tiedetään olevan alttiita malignille hypertermialle. Desfluraanin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtanutta malignia hypertermiaa

#### Perioperatiivinen hyperkalemia

Inhalaatioanesteettien, myös desfluraanin, käyttöön on harvoin liitetty seerumin kaliumpitoisuuksien nousua, josta on seurannut jopa hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä leikkauksen jälkeen. Lihasdystrofiasta, erityisesti Duchennen lihasdystrofiasta, myös piilevästä, kärsivät potilaat vaikuttavat olevan erityisen alttiita. Suksinyylkoliinin samanaikainen käyttö on liittynyt suureen osaan, muttei kaikkiin

tapauksiin. Myös seerumin kreatiinikinaasipitoisuudet nousivat huomattavasti näillä potilailla ja joissain tapauksissa virtsassa esiintyi lihaspunaa (myoglobinuria). Huolimatta samankaltaisuuksista maligniin hypertermiaan, kukaan näistä potilaista ei kokenut lihasjäykkyyttä tai hypermetabolista tilaa. Nopeat ja tehokkaat toimenpiteet hyperkalemian ja rytmihäiriöiden hoitamiseksi ovat suositeltavia, samoin kuin mahdollisen piilevän hermolihassairauden tutkiminen jälkikäteen.

#### Lasten anestesian ylläpito

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun desfluraania käytetään anestesian ylläpitoon lapsilla kurkunkäpänäamarin (LMA) kanssa johtuen hengitysteihin liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien yskiminen ja laryngospasmi, lisääntyneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Laryngospasmiä ja yskimistä on todettu esiintyvän erityisesti nuoremmilla lapsilla ja myös, jos LMA poistetaan syvän anestesian aikana. Kun LMA:ta käytetään, suositellaan sen poistamista vasta, kun lapsi on täysin hereillä.

#### Bronkiaalinen hyperreaktiivisuus lapsilla

Desfluraania suositellaan käyttämään varoen lapsilla, joilla on astma tai äskettäin diagnosoitu ylähengitysteiden infektio mahdollisen hengitysteiden ahtautumisen ja hengitysteiden virtausvastuksen kasvamisen varalta.

#### Synnytykset

Koska kokemukset desfluraanin käytöstä synnytyksissä ovat vähäisiä, desfluraanin käyttöä ei voida suositella. Desfluraani relaxoi kohtua ja vähentää istukan verenvirtausta (ks. kohta 4.6).

#### QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä yhdessä kääntyvien kärkien takykardian kanssa on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta pitää noudattaa kun desfluraania annetaan potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski.

#### Varotoimet:

Halogenoituja anesteetteja käytettäessä on raportoitu maksantoimintahäiriöitä, keltaisuutta ja hengenvaarallista maksanekroosia. Tällaiset reaktiot viittaavat yliherkkyyteen. Muiden halogenoitujen anesteettien tavoin myös desfluraani voi aiheuttaa yliherkistymisestä johtuvan maksatulehduksen. Ilmiö on harvainen, mutta selkeästi yleisempi, jos potilas on äskettäin altistunut halogenoideille anesteeteille. Maksakirroosi, virusmaksatulehdus tai muu olemassa oleva maksasairaus voi olla syy jonkin muun, kuin halogenoidun anesteetin valintaan.

Muiden halogenoitujen anesteettien tavoin myös Supranella on raportoitu interaktioita kuivan hiilidioksidiaisorberin kanssa, jolloin muodostuu hiilimonoksidia. Riski, että hengitysjärjestelmässä muodostuu hiilimonoksidia tai että karboksihemoglobiinipitoisuus kohoaa, voidaan minimoida käyttämällä tuoretta (kostea) hiilidioksidiaisorberia.

Desfluraanin käytöstä neurokirurgisilla potilailla on rajoitettu kokemus. Desfluraani saattaa, annoksesta riippuen, nostaa kallonsisäistä painetta (CFSP) kun sitä annostellaan potilaille, joilla on kallonsisäistä tilaa vieviä vammoja. Potilailla, joilla aivopaineen tiedetään olevan tai epäillään olevan kohonnut, desfluraani tulisi annostella MAC-pitoisuudella 0,8 tai alle ja yhdessä barbituraatti-induktion kanssa sekä hyperventiloiden (hypokapnia) kunnes aivopaine on laskenut. Aivojen virtauspaineen säilyttämiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Sydänlihaskemian välttämiseksi hemodynaamiikan seuraaminen on tärkeää sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Desfluraanipitoisuuden nopeaan nousuun liittyy huomattavaa sydämen syketiheyden nopeutumista, keskiverenpaineen kasvua ja adrenaliini- ja noradrenaliinipitoisuuksien nousua. Desfluraania ei saa käyttää ainoana induktioanesteettina sepelvaltimotaudin riskiryhmään kuuluville tai potilaille, joiden sydämen sykkeen nopeutuminen tai verenpaineen kasvu ei ole toivottavaa. Sitä suositellaan käyttämään yhdessä muiden valmisteiden, mieluiten laskimonsisäisten opioidien ja hypnoottien kanssa.

Suuret desfluraanipitoisuudet nopeuttavat sydämen syketiheyttä, mikä voidaan tulkita virheellisesti anestesian pinnallisuudeksi. Kun anestesia syvenee, systolinen verenpaine alenee asteittain, mitä voidaan käyttää yhtenä anestesia-syvyyden mittarina. Anestesian syventäminen pahentaa hypotensiota ja hengityslamaa.

Kuten muidenkin nopeasti eliminoituvien anesteettien kanssa, nopea herääminen desfluraanianestesiasta on otettava huomioon, jos leikkauksen jälkeistä kipua on odotettavissa.

Huolellisuutta on noudatettava, että potilas saa tarpeellista kivunlievitystä toimenpiteen lopussa tai heti anestesian jälkeisessä hoitoyksikössä.

Anestesiasta herääminen saattaa aiheuttaa lapsilla hetkellistä kiihtymistä, mikä voi vaikeuttaa yhteistyökykyä.

Kokemukset desfluraanin käytöstä toistuvassa anestesiassa eivät riitä ehdottomien käyttösuositusten antamiseen tässä suhteessa. Kuten muitakin halogenoituja anesteetteja käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava, jos desfluraanianestesia on toistettava lyhyen ajan kuluessa.

Saatavilla on oltava välineet ilmatien avoinna pitämiseen, mekaaniseen ventilaatioon, hapen rikastamiseen ja verenkierron elvytykseen.

Desfluraanin käyttöä ei ole tutkittu laajalti potilailla, joilla on hypovolemia, hypotensio tai heikko yleiskunto. Tällaisille potilaille suositellaan

desfluraanipitoisuuden pienentämistä, kuten muitakin potentteja inhalaatioanesteetteja käytettäessä (ks. kohta 5.2).

Koska desfluraani voi aiheuttaa bronkospasmeja, sitä ei saa antaa potilaille, joilla on alttius keuhkoputkien supisteluille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Desfluraani voimistaa yleisesti käytettyjen lihasrelaksanttien vaikutusta. Desfluraanin anestesiapitoisuudet tasapainotilassa vähentävät suksinyylikoliinin ED<sub>95</sub> arvoa noin 30 %:lla sekä atrakuuriinin ja pankuronin noin 50 %:lla verrattuna N<sub>2</sub>O/opioidi anestesiaan. Desfluraaniannosta on pienennettävä potilaille, jotka saavat opioideja, bentsodiatsepiineja tai muita sedatiiveja. Niiden ja desfluraanin väliset yhteisvaikutukset on esitetty jäljempänä. Samanaikaisesti annettu typpioksiduuli pienentää desfluraanin MAC-pitoisuutta, kuten kohdassa 4.2 on esitetty.

Koska opioidit voivat aiheuttaa hengityslaman, varovaisuutta on noudatettava niiden ja desfluraanin yhteiskäytössä.

#### Nondepolarisoivat ja depolarisoivat lihasrelaksantit

Taulukossa 1 on lueteltu ne pankuroni-, atrakuuri-, suksinyylikoliini- ja vekuroni annokset joita tarvitaan hermoärsykkeen johtumisen vähentämiseksi 95 prosentilla (ED<sub>95</sub>) hermo-lihasliitoksessa eri desfluraanipitoisuuksilla. (Vekuronia lukuunottamatta annokset ovat samanlaiset kuin isofluraanilla. Vekuronin ED<sub>95</sub> on 14% alhaisempi desfluraanilla kuin isofluraanilla. Lisäksi hermo-lihasliitoksen salpautuminen kestää kauemmin desfluraanilla kuin isofluraanilla käytettäessä yhtä suurilla vekuroniannoksilla.)

Desfluraanilla ei ole raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa olevan kliinisesti merkitseviä haitallisia yhteisvaikutuksia yleisesti käytettyjen lihasrelaksanttien kanssa.

#### **Taulukko 1. Lihasrelaksanttiannokset (mg/kg), jotka vähentävät hermoärsykkeen johtumista hermo-lihasliitoksessa 95 %.**

<b>Desfluraani-pitoisuus</b>	<b>Pankuroni</b>	<b>Atrakuuri</b>	<b>Suksinyylikoliini</b>	<b>Vekuroni</b>
0,65 MAC / 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,026	0,133	*NA	*NA
1,25 MAC / 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,018	0,119	*NA	*NA
1,25 MAC / O <sub>2</sub>	0,022	0,120	0,360	0,019

\*NA = tietoa ei ole saatavana

#### Esilääkitys

Klinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia yleisesti käytettyjen esilääkitysten tai anestesian aikana käytettävien (laskimonsisäisten ja paikallisten anesteettien) lääkkeiden kanssa. Desfluraanin vaikutusta muihin lääkeaineisiin ei ole selvitetty.

#### Opioidit ja bentsodiatsepiinit

Eri desfluraanipitoisuuksilla nukutetut potilaat, joille annettiin suurenevia fentanylannoksia, tarvitsivat anesteetteja vähemmän tai heidän MAC-arvonsa pieneni selvästi. Suurenevat midatsolaamiannokset laskimoon pienensivät MAC-arvoa hieman. Tulokset on esitetty taulukossa 2. MAC-arvo pieneni saman verran kuin isofluraanilla. Muut opioidit ja sedatiivit vaikuttanevat MAC-arvoon samalla tavalla.

#### **Taulukko 2. Desfluraani 0,6 - 0,8 MAC/O<sub>2</sub>**

<b>Annostus</b>	<b>*MAC (%)</b>	<b>MAC-pitoisuus pienentynyt (%)</b>
Ei fentanylia	6,33 - 6,35	-
3 mikrog/kg fentanylia	3,12 - 3,46	46-51
6 mikrog/kg fentanylia	2,25 - 2,97	53 - 64
Ei midatsolaamia	5,85 - 6,86	-
25 mikrog/kg midatsolaamia	4,93	15,7
50 mikrog/kg midatsolaamia	4,88	16,6

\*Sisältää 18 - 65-vuotiaiden arvot.

#### **4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

Desfluraanin turvallisuutta synnytykseen liittyvissä toimenpiteissä ei ole voitu varmistaa tutkittujen potilaiden rajallisen määrän vuoksi. Desfluraani relaxoi kohtua ja vähentää istukan verenvirtausta. Desfluraanin käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole riittävästi tietoa, siksi sitä ei suositella käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

Desfluraanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Desfluraania voidaan käyttää raskausaikana vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty ylittää sikiölle koituvan riskin.

Desfluraania ei saa käyttää imetyksenaikana, koska ei tiedetä, erittykö se ihmisellä rintamaitoon.



#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Desfluraanin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Potilasta on kuitenkin varoitettava, että yleisanestesia voi heikentää kykyä suoriutua tällaisista tehtävistä, minkä vuoksi niitä on vältettävä 24 tunnin ajan yleisanestesian päättymisestä laskettuna.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Muiden potenttien inhalaatioanesteettien tavoin myös desfluraani saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaa sydämen toimintaan ja hengitykseen liittyvää lamaantumista. Yleensä muut haittavaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä. Pahoinvointia ja oksentelua on havaittu leikkauksen jälkeen. Nämä ovat tavallisia leikkauksen ja yleisanestesian jälkeen, mikä voi johtua inhalaatioanesteetista, muista leikkauksen aikana ja jälkeen annetuista lääkkeistä ja potilaan yleisestä vasteesta leikkaukseen.

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), Tuntematon (kauppaantulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset)

Haittavaikutukset		
Elinluokitus järjestelmä (SOC)	Suosittelu MedDRA-termi	Yleisyys
<u>INFEKTIOT</u>	Nielutulehdus	Yleinen
<u>VERI JA IMUKUDOS</u>	Hyytymishäiriö	Tuntematon
<u>AINEENVAIHDUNTA JA RAVITSEMUS</u>	Hyperkalemia Hypokalemia Metabolinen asidoosi	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>PSYKKISET HÄIRIÖT</u>	Hengityksen pidätys <sup>+</sup> Kiihtyneisyys Sekavuustila	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon
<u>HERMOSTO</u>	Päänsärky Huimaus Kouristukset	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon
<u>SILMÄT</u>	Sidekalvotulehdus Silmän keltaisuus	Yleinen Tuntematon
<u>SYDÄN</u>	Nodaalinen arytmia Bradykardia Takykardia Hypertensio Sydäninfarkti Sydänlihaskemia Rytmihäiriö	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen

	Sydämen pysähdys Kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) Kammion vajaatoiminta Kammion hypokinesia Eteisvärinä QT-ajan pidentyminen EKG:ssä	Tuntematon Tuntematon  Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>VERISUONISTO</u>	Vasodilaatio Maligni hypertensio Verenvuoto Hypotensio Sokki	Melko harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>HENGITYSELIMET, RINTAKEHÄ JA VÄLIKARSINA</u>	Apnea <sup>+</sup> Yskä <sup>+</sup> Laryngospasmi* Hypoksia <sup>+</sup> Hengityskatko Hengitys vaja us Hengitys vaikeudet Bronkospasmi Veriyskä	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>RUOANSULATUS- ELIMISTÖ</u>	Oksentelu <sup>+</sup> Pahoinvointi <sup>+</sup> Syljen liikaeritys Akuutti haimatulehdus Vatsakipu	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon
<u>MAKSA JA SAPPI</u>	Maksan vajaatoiminta Maksanekroosi Hepatiitti Sytolyttinen maksatulehdus Kolestaasi Keltaisuus Epänormaali maksan toiminta Munuaisen toimintahäiriö	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>IHON JA IHONALAINEN KUDOS</u>	Nokkosihottuma Punoitus	<u>Tuntematon</u> <u>Tuntematon</u>
<u>LUUSTO, LIHAKSET JA SIDEKUDOS</u>	Myalgia Rabdomyolyysi	Melko harvainen Tuntematon
<u>YLEISOIREET JA ANTOPIKASSA TODETTAVAT HAITAT</u>	Maligni hypertermia Voimattomuus Huonovointisuus	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
<u>TUTKIMUKSET</u>	Kreatiini fosfori nouseminen Epänormaali EKG ST-T muutos EKG:ssä	Yleinen Yleinen Tuntematon

	T-aallon inversio EKG:ssä Alaniiniaminotransferaasin nousu Aspartaattiaminotransferaasin nousu Epänormaali verenhyytymiskoe Ammoniakkipitoisuuden nousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu	Tuntematon  Tuntematon Tuntematon  Tuntematon Tuntematon  Tuntematon
<u>VAMMAT JA MYRKYTYKSET</u>	Huimaus <sup>§</sup> Migreeni <sup>§</sup> Nopea rytmihäiriö <sup>§</sup> Sydämentykytys <sup>§</sup> Silmien polttelu <sup>§</sup> Ohimenevä sokeus <sup>§</sup> Enkefalopatia <sup>§</sup> Haavainen sarveiskalvotulehdus <sup>§</sup> Silmän verekkyy <sup>§</sup> Heikentynyt näkökyky <sup>§</sup> Silmän ärsytys <sup>§</sup> Silmäkipu <sup>§</sup> Väsytys <sup>§</sup> Ihon polttelu <sup>§</sup> Leikkauksen jälkeinen kiihtymys	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

\*raportoitu desfluraanianestesiainduktion aikana

+raportoitu desfluraanianestesiainduktion ja -ylläpidon aikana

§Oireet ovat muiden kuin potilaiden tahattomasta altistumisesta tai annosteluvirheestä aiheutuneita reaktioita

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Desfluraanin yliannostuksen oireet ovat odotettavasti samanlaisia kuin muilla höyrystettävillä inhalaatioanesteeteilla: anestesian syveneminen, sydän- ja/tai

hengityslama spontaanisti hengittäville potilailla ja hypotensio ventiloituilla potilailla, joilla voi esiintyä vasta myöhemmin hyperkapniaa ja hypoksiaa.

Yliannostuksen tai siltä vaikuttavan tilan ilmetessä on toimittava seuraavasti: lopeta desfluraanin käyttö, varmista ilmatien avoimuus ja aloita avustettu tai kontrolloitu ventilaatio puhtaalla hapella. Ylläpidä riittävä hemodynaamiikka.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yleisanestesiassa käytettävät valmisteet; halogenoitunut hiilivedyt. ATC-koodi on N01AB07.

Desfluraani kuuluu halogenoituihin metyylietyylieettereihin, jotka annostellaan inhaloimalla. Se saa aikaan annoksesta riippuvan korjaantuvan tajunnan ja kiputunnon menetyksen, estää tahdonalaisen motorisen aktiiviteetin, muuntaa autonomisia refleksejä ja hidastaa hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaa. Muita saman ryhmän aineita ovat enfluraani ja sen rakenteellinen isomeeri, isofluraani. Ne ovat halogenoitu sekä kloorilla että fluorilla, desfluraani vain fluorilla. Kuten desfluraanin rakenteesta voidaan päätellä, desfluraanin veri-kaasujakautumisvakio (0,42) on pienempi kuin muilla potenteilla inhalaatioanesteeteilla, kuten isofluraanilla (1,4), ja vieläkin pienempi kuin typpioksiduulilla (0,46). Tämä selittää nopean toipumisen desfluraanianestesiasta. Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella anestesian induktio ja anestesiasta toipuminen tapahtuvat nopeammin desfluraanilla kuin isofluraanilla, jolla on samanlainen kardiorespiratorinen vaikutus. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole kuitenkaan voitu yhtenevästi vahvistaa, että toipuminen desfluraanianestesiasta kävisi nopeammin. Desfluraanianestesian aikana EEG:ssä ei ole ilmennyt merkkejä epileptisiä kohtauksista tai muista epätoivottavista vaikutuksista, eivätkä adjuvanttilääkkeet ole tuottaneet odottamattomia tai toksisia EEG-vasteita.

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### *Yleistä*

Kuten desfluraanin fysikaalis-kemiallisen profiilin perusteella on voitu ennustaa, sekä eläimillä että ihmisellä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten mukaan desfluraani kulkeutuu elimistöön hieman nopeammin kuin muut höyrystettävät anestetit, mikä viittaisi anestesian nopeampaan induktioon. Se myös poistuu elimistöstä nopeammin, mikä nopeuttaa anestesiasta toipumista ja mahdollistaa anestesia-tyvyyden muuttamisen

joustavasti. Desfluraani eliminoituu keuhkojen kautta ja läpikäy vain minimaalisen metabolian (0,02 %).

#### *Erityisryhmät*

MAC pienenee iän myötä. Annostusta suositellaan pienentämään potilaille, joilla on hypovolemia, hypotensio tai huono yleiskunto (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Organogeenisin aikainen kumulatiivinen desfluraanialtistus noin 10 ja 13 MAC-tunnin ajan ei aiheuttanut teratogeenisuutta rotille eikä kaniineille. Emojen altistaminen toksisille desfluraanipitoisuuksille aiheutti alkiotoksisuutta, joka johtui todennäköisesti emoihin kohdistuvasta desfluraanin farmakologisesta vaikutuksesta.

Desfluraani ei herkistänyt sydänlihasta eksogeenisesti annostellulle adrenaliinille sioilla. Desfluraani näytti laajentavan sepelvaltimoita arteriolitasolla eräissä eläinkoemalleissa 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 steal-vaikutusta). Tähänastiset kliiniset tutkimukset, joissa on käytetty päätemuuttujina sydänlihaksen iskemiaa, infarktia ja potilaankuolemaa, eivät ole osoittaneet, että desfluraanin pieniin sepelvaltimoihin kohdistamaan vaikutukseen liittyy steal-vaikutusta tai sydänlihaksen iskemiaa sepelvaltimotautipotilailla. Eräissä yksityiskohtaisissa, sekä *in vivo* että *in vitro* -tutkimuksia käsittävässä kokeellisessa ohjelmassa ei saatu viitteitä desfluraanin mutageenisuudesta.

Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenisin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa, johon voi liittyä pitkittyviä kognitiivisia vajauksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei ole.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytettävä pystyasennossa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Lasipullo tai alumiinipullo.

Lasipullo on PVC-kalvon suojaama meripihkanvärinen tyyppin III lasipullo.

Alumiinipullon sisällä on epoksi-fenolihartsia sisältävä, suojaava lakkakerros.

Sekä lasi- että alumiinipullossa on desfluraanihöyrystimen täyttöporttiin ja korkkiin sopiva venttiilisuljin.

Pakkauskoot ovat 1 x 240 ml ja 6 x 240 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Desfluraania saa annostella vain anestesian antoon koulutettu henkilö erityisesti desfluraanin antoon suunnitellun ja tarkoitetun höyrystimen kautta.

Muiden halogenoitujen anesteettien tavoin myös Supranella on raportoitu interaktioita kuivan hiilidioksidiabsorberin kanssa, jolloin muodostuu hiilimonoksidia. Riski, että hengitysjärjestelmässä muodostuu hiilimonoksidia tai että karboksihemoglobiinipitoisuus kohoaa, voidaan minimoida käyttämällä tuoretta (kosteaa) hiilidioksidiabsorberia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11411

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /  
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.4.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Suprane inhalationsånga, vätska

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desfluran

### 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsånga, vätska.

Färglös, flyktig vätska.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Desfluran är avsett för induktion av anestesi för vuxna och underhåll av anestesi för barn och vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Administreringsätt

Desfluran ska endast administreras av personer som är utbildade i att administrera generell anestesi med hjälp av förgasare speciellt designad och avsedd för att användas med desfluran.

##### Premedicinering

Användning och val av premedicinering måste avgöras individuellt.

##### Effekt på samtidig behandling

Desfluran kan kombineras med andra substanser som normalt används vid anestesi. Det ökar effekten på muskelrelaxerande medel. Desflurandosen kan minskas om patienten samtidigt får bensodiazepiner, opioider eller andra substanser med sedativ effekt. Även samtidig tillförsel av lustgas (N<sub>2</sub>O) reducerar behovet av desfluran (se tabell 1).

Premedicinering ges utefter patientens behov, en ökad salivsekretion kan motivera användningen av ett antikolinergikum.



### Dosering

Den minsta alveolära koncentrationen (MAC) av desfluran minskar med stigande patientålder. Desflurandosen ska justeras därefter (se tabell 1).

Desfluran bör inte användas som ensam anestetika för induktion hos patienter med risk för kransartärsjukdom eller hos patienter, för vilka det är oönskat med ökad hjärtfrekvens eller minskat blodtryck. Det bör då användas tillsammans med andra läkemedel, företrädesvis intravenösa opioider och sedativa medel.

### Individualiserad dosering

En signifikant egenskap hos desfluran är att styrkan snabbt kan förändras genom att reglera dess koncentration i inandningsluften. Underhållsdosen bör justeras gradvis baserat på klinisk effekt.

**Tabell 1: Ålderspåverkan på MAC-koncentrationen (%) för anestesi med desfluran**

Ålder	N*	MAC 100% O <sub>2</sub>	N*	MAC 40% O <sub>2</sub> / 60% N <sub>2</sub> O
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 alternerande par (vid användning av up-and-down-metoden av quantal response)

### Induktion av anestesi hos vuxna

Hos vuxna är en startkoncentration på 3 % rekommenderad, som ökar med 0,5-1 %-steg var 2 till 3 andetag. Inhalede koncentrationer av 4–11 % desfluran ger vanligtvis kirurgisk anestesi i 2–4 minuter. Högre koncentrationer upp till 15 % kan användas. Sådana koncentrationer kommer spä ut syrekoncentrationen proportionerligt och startkoncentrationen av syre bör vara 30 % eller högre. Vid induktion hos vuxna kommer den övergripande incidensen av oxihemoglobinmättnad (SpO<sub>2</sub> <90 %) vara 6 %. Höga koncentrationer av desfluran kan inducera biverkningar i övre luftvägarna. Se avsnitt 4.8. Efter inducering hos vuxna med ett intravenöst läkemedel såsom tiopental eller propofol, kan desfluranadministrering starta vid cirka 0,5–1 MAC, om bärargasen är O<sub>2</sub> eller N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>.

Erfarenheten är begränsad vad gäller användning av desfluran hos patienter som genomgår neurokirurgi. Desfluran kan, beroende på dos, öka det intrakraniella trycket (CFSP) när det administreras till patienter med intrakraniella skador (se avsnitt 4.4).

#### Induktion av anestesi hos barn

Desfluran är inte avsett att användas som inhalationsinduktionsmedel hos barn då det ofta orsakar hosta, apné, laryngospasm, ökad salivering och andhållning (se avsnitt 4.3).

#### Underhållsanestesi hos vuxna

Underhållsdosen av desfluran beror på patientens allmäntillstånd, andra eventuella läkemedel (såsom kväveoxid) och kirurgiskt stimuli. 2,5 - 8,5 % desfluran kan krävas vid administrering med syrgas eller syreberikad luft. Hos vuxna kan kirurgiskt anestesidjup bibehållas med en reducerad koncentration av desfluran när lustgas används samtidigt. Kirurgiskt anestesidjup kan bibehållas med 2–6 % koncentration desfluran när lustgas används samtidigt.

Högre koncentrationer av desfluran kan vara indicerade, speciellt under induktionsfasen. På grund av risken för hypoxi ska patienten övervakas noga och mängden kväveoxid/syre ska justeras beroende på tecken och symtom.

Eftersom desfluran endast är svagt lösligt i blod och vävnad, kan anestesidjupet snabbt förändras beroende på kirurgiskt stimuli.

#### Underhållsanestesi hos barn

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

#### Blodtryck och hjärtfrekvens vid underhållsanestesi

Höga koncentrationer desfluran kan accelerera hjärtfrekvens, vilket kan misstolkas som yttlig anestesi. När anestesi blir djupare kommer det systoliska blodtrycket gradvis minska, vilket kan användas som mått på anestesidjup (se avsnitt 4.4).

#### Äldre

I äldre patienter är MAC-värdet cirka 70 % av den vuxna dosen i 100 % syrgas och 40 % av den vuxna dosen i 60 % lustgas (se avsnitt 4.2, tabell 1 samt avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Dosering vid nedsatt njur- och leverfunktion

Desflurankoncentrationer på 1–4 % i lustgas eller syrgas har framgångsrikt använts till patienter med kronisk njur- eller leverfunktionsnedsättning och under njurtransplantationskirurgi. Desfluran kan användas till patienter med nedsatt lever-

och/eller njurfunktion, förutsatt att patientens allmäntillstånd tillåter det. Hypovolemi måste korrigeras för induktion av anestesi (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Desfluran ska inte användas hos patienter, för vilka generell anestesi är kontraindicerat. Desfluran är även kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet för halogenerade inhalationsanestetika och hos patienter med verifierad eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi.

Desfluran är kontraindicerat hos patienter med en sjukdomshistoria med bekräftad hepatit orsakad av halogenerade inhalationsanestetika eller en sjukdomshistoria med måttlig till svår oförklarlig leverdysfunktion (t ex gulsot med feber och/eller eosinofili) efter anestesi med halogenerade inhalationsanestetika.

Desfluran är kontraindicerat för induktion av anestesi hos pediatrika patienter på grund av frekvent förekomst av hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasm och ökad salivering.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Malign hypertermi

Hos mottagliga individer kan inhalation av potenta anestesimedel utlösa ett hypermetaboliskt tillstånd i skelettmuskulaturen vilket kan leda till förhöjt syrgasbehov och ett kliniskt syndrom benämnt malign hypertermi. Desfluran har visats vara en potentiell utlösare av malign hypertermi. Tillståndet signaleras av hyperkapni och kan inkludera symtom som muskelrigiditet, takykardi, takypné, cyanos, arytmier och/eller labilt blodtryck. Vissa av dessa ospecifika symtom kan också uppträda vid lätt anestesi: akut hypoxi, hyperkapni och hypovolemi. Behandling av malign hypertermi innefattar utsättning av de utlösande substanserna, intravenös tillförsel av dantrolennatrium samt stödjande behandling. Njursvikt kan uppträda senare, och därför ska urinflödet övervakas och upprätthållas om möjligt. Desfluran ska inte ges till individer som man vet har en benägenhet att utveckla malign hypertermi. Malign hypertermi med fatal utgång har rapporterats med desfluran.

#### Perioperativ hyperkalemi

Ett samband har setts mellan användning av inhalationsanestetika, inklusive desfluran, och sällsynta ökning av kaliumnivåerna i serum, vilket har resulterat i hjärtarytmier, vissa fatala, hos patienter postoperativt. Patienter med muskeldystrofi, särskilt Duchennes muskeldystrofi (latent såväl som pågående), förefaller vara mest känsliga. Samtidig användning av suxametonium har förknippats med de flesta, men inte alla dessa fall. Dessa patienter hade också signifikanta förhöjningar av serumkreatininkinasnivåer och, i vissa fall, förändringar i urin i överensstämmelse med myoglobininuri. Trots liknande symtombild som malign hypertermi visade inga av dessa patienter tecken

eller symtom på muskelrigiditet eller hypermetaboliskt tillstånd. Tidig och aggressiv insättning av behandling av hyperkalemi och arytmier rekommenderas, liksom fortsatt utredning av latent neuromuskulär sjukdom.

#### Underhållsanestesi hos barn

Försiktighet bör iaktas vid användning av desfluran som underhållsanestesi via larynxmask (LMA), då det medför en ökad risk för respiratoriska biverkningar, såsom hosta och laryngospasm (se avsnitt 4.8). Laryngospasm och hosta har setts hos yngre barn, även efter avlägsnande av LMA-mask, under djup anestesi. Därför rekommenderas att larynxmasken skall avlägsnas först då barnet är fullt vaken.

#### Användning hos barn med bronkial hyperreaktivitet

Desfluran ska användas med försiktighet hos barn med astma eller som nyligen haft en infektion i de övre luftvägarna, på grund av risken för luftvägsförträngning och ökat luftvägsmotstånd.

#### Obstetrik

På grund av begränsad erfarenhet av desfluran under förlossning, kan användningen av desfluran inte rekommenderas. Desfluran verkar relaxerande på uterus och reducerar blodflödet mellan uterus och placentan (se avsnitt 4.6).

#### QT-förlängning

QT-förlängning, som i mycket sällsynta fall associerats med torsade de pointes, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iaktas vid administrering av desfluran till patienter med risk för QT-förlängning.

#### Försiktighet:

Nedsatt leverfunktion, gulsot och livshotande levernekros har rapporterats efter narkos med halogenerade anestetika. Sådana reaktioner tycks representera en överkänslighetsreaktion mot dessa anestetika. Såsom andra halogenerade anestetika, kan desfluran orsaka immunmedierad hepatit. Detta är ovanligt, men vanligare om patienten nyligen blivit exponerad för halogenerade anestetika. Cirros, viral hepatit eller andra förekommande leversjukdomar kan vara skäl till att välja icke-halogenerade anestetika.

På samma sätt som andra halogenerade anestetika, har det rapporterats att Suprane interagerar med torr koldioxidabsorber och bildar kolmonoxid. För att minimera risken för utveckling av kolmonoxid i återandningssystemet och risken för förhöjda karboxihemoglobinnivåer ska koldioxidabsorben som används hållas fuktig.

Erfarenhet av användning av desfluran hos patienter som genomgår neurokirurgi är begränsad.

Desfluran kan, beroende på dosen, öka det intrakraniella trycket (CFSP) när det administreras till patienter med intrakraniella skador. Desfluran ska administreras vid 0,8 MAC, eller mindre, och i kombination med barbituratinsättande och

hyperventilation (hypokapni), tills cerebral dekompression uppnås hos patienter med känd eller misstänkt ökning i CSFP. Lämplig uppsikt måste hållas för att bibehålla cerebralt perfusionstryck.

Hos patienter med kranskärslsjukdom är upprätthållande av normal hemodynamik viktigt för att undvika myokardiell ischemi. Markanta ökningarna i puls, medelartärtryck samt av nivåerna av adrenalin och noradrenalin är förknippade med en snabb ökning av desflurankoncentrationen. Desfluran ska inte användas som enda läkemedel för anesthesiinduktion till patienter med risk för kranskärslsjukdom eller till patienter där ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck är oönskat. Det ska användas med annan behandling, företrädesvis intravenösa opioider och sedativa läkemedel.

Höga koncentrationer desfluran kan accelerera hjärtfrekvensen, vilket kan misstolkas som ytlig anestesi. När anestesin blir djupare kommer det systoliska blodtrycket gradvis minska, vilket kan användas som mått på anestesidjup. Hypotension och andningsdepression ökar då anestesin blir allt djupare.

Liksom med andra snabbverkande anestetika, ska det snabba uppvaknandet vid användning av desfluran tas i beaktande i fall där postanestetisk smärta kan förväntas.

Det ska säkerställas att tillräcklig smärtlindring har administrerats till patienten i slutet av behandlingen eller tidigt i det efterföljande omhändertagandet.

Hos barn kan uppvaknande ur anestesi framkalla ett kort tillstånd av agitation som kan försvåra samarbetet.

Erfarenheten av upprepad användning av desfluran för anestesi är inte tillräcklig för att kunna ligga till grund för rekommendationer kring detta. Liksom för alla halogenerade anestetika ska upprepad anestesi under en kort tidsperiod utföras med försiktighet.

Resurser och utrustning för upprätthållande av öppna luftvägar, artificiell ventilation, tillägg av syrgas och cirkulatorisk återupplivning måste finnas omedelbart tillgängligt.

Användning av desfluran hos patienter med hypovolemi, hypotension och patienter som är försvagade har inte undersökts ingående. Liksom för andra potentia inhalationsanestetika rekommenderas en lägre desflurankoncentration till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Eftersom desfluran kan orsaka bronkospasm ska det inte användas till patienter som är benägna att drabbas av bronkkonstriktion.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Desflurane förstärker effekten av vanligen använda muskelrelaxantia. Anestetiska koncentrationer av desfluran vid ekvilibrium minskar ED<sub>95</sub> för suxametonium med cirka 30 % och för atrakurium och pankuronium med cirka 50 % jämfört med N<sub>2</sub>O/opioidanestesi. Desflurandosen bör minskas hos patienter som får opioider, bensodiazepiner och andra sedativa medel. Interaktionen mellan dessa och desfluran visas nedan. Samtidig administrering av kväveoxid reducerar desflurans MAC-koncentration såsom beskrivs i avsnitt 4.2.

Eftersom opioider kan orsaka andningsdepression ska försiktighet tas när opioider ges samtidigt som desfluran.

##### Icke-depolariserande och depolariserande muskelrelaxantia

Doserna av pankuronium, atrakurium, suxametonium och venkuronium som ger 95 % (ED<sub>95</sub>) minskning i neuromuskulär transmission vid olika desflurankoncentrationer visas i tabell 2. (Med undantag för venkuronium, är dessa doser liknande de för isofluran. ED<sub>95</sub> för venkuronium är 14 % lägre med desfluran än med isofluran. Dessutom tar återhämtningen från neuromuskulär blockad längre tid med desfluran än med isofluran när höga doser venkuronium används.)

Inga kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner har rapporterats vid samtidig användning av muskelrelaxantia och desfluran under kliniska studier.

**Tabell 2: Dosering (mg/kg) av muskelrelaxantia som ger 95 % minskning i neuromuskulär transmission**

Desflurankoncentration	Pankuronium	Atrakurium	Suxametonium	Venkuronium
0,65 MAC / 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,026	0,133	NA*	NA*
1,25 MAC / 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,018	0,119	NA*	NA*
1,25 MAC / O <sub>2</sub>	0,022	0,120	0,360	0,019

\*data saknas

##### Premedicinering

Inga kliniskt signifikanta ogynnsamma interaktioner har rapporterats, under kliniska studier, för läkemedel som vanligen används före anestesi eller läkemedel som vanligen används under anestesi (intravenösa medel och lokalbedövande medel). Effekten av desfluran på andra läkemedel har inte studerats.

##### Opioider och bensodiazepiner

Patienter som sövs med olika koncentrationer desfluran och som samtidigt får ökande doser fentanyl har visat en markant minskning av behovet av anestetika och MAC. Administrering av ökande doser intravenöst midazolam har visat en liten minskning i

MAC. Resultaten visas i tabell 3. Dessa minskningar av MAC är liknande de som observerats med isofluran. Det är möjligt att det kommer att finnas en liknande inverkan på MAC med andra opioider och sedativa läkemedel.

**Tabell 3: Desfluran 0,6–0,8 MAC/O<sub>2</sub>**

Dosering	*MAC (%)	MAC-reduktion (%)
Inget fentanyl	6,33 – 6,35	-
3 mikrog/kg fentanyl	3,12 – 3,46	46 – 51
6 mikrog/kg fentanyl	2,25 – 2,97	53 – 64
Inget midazolam	5,85 – 6,86	-
25 mikrog/kg midazolam	4,93	15,7
50 mikrog/kg midazolam	4,88	16,6

\* Inkluderar värden för åldersgruppen 18–65 år.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av att endast ett begränsat antal patienter studerats, har säkerheten för användning vid obstetriska ingrepp inte kunnat fastställas. Desfluran har en relaxerande effekt på uterus och reducerar blodflödet mellan uterus och placenta. Det finns inte tillräckliga data från användning av desfluran i gravida eller ammande kvinnor och desfluran är därför inte rekommenderat under graviditet eller vid amning.

Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade studier av desfluran till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Desfluran bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Desfluran ska inte användas under amning då det är okänt om desfluran utsöndras i human bröstmjolk.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns ingen information om desflurans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Dock ska patienter informeras om att förmågan att utföra uppgifter såsom att framföra fordon och använda maskiner kan påverkas efter generell narkos och att det är tillrådligt att undvika sådana uppgifter under 24 timmar.

#### 4.8 Biverkningar

Som alla potenta inhalationsanestetika kan desfluran orsaka dosberoende kardio-respiratorisk depression. De flesta andra biverkningarna är milda och övergående. Illamående och kräkningar har observerats postoperativt, vilket är en vanlig följd av kirurgi och anestesi, och som kan bero på inhalationsanestetika, andra läkemedel som

administrerats i samband med det kirurgiska ingreppet eller postoperativt, eller på patientens svar på den kirurgiska behandlingen.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande: 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 (biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion).

<b>Biverkning</b>		
<b>Organsystemklass</b>	<b>MedDRA-term</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner och infestationer	Faryngit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Koagulopati	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
	Hypokalemi	Ingen känd frekvens
	Metabolisk acidosis	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Andhållning <sup>+</sup>	Vanliga
	Agitation	Mindre vanliga
	Delirium	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga
	Kramper	Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	Vanliga
	Okulär ikterus	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Nodal arythmi	Vanliga
	Bradykardi	Vanliga
	Takykardi	Vanliga
	Hypertension	Vanliga
	Myokardinfarkt	Mindre vanliga
	Myokardiell ischemi	Mindre vanliga
	Arythmi	Mindre vanliga
	Hjärtstillestånd	Ingen känd frekvens
	Torsade de pointes	Ingen känd frekvens
	Ventrikulär svikt	Ingen känd frekvens
	Ventrikulär hypokinesi	Ingen känd frekvens
	Förmaksflimmer	Ingen känd frekvens
	QT-förlängning i EKG	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Vasodilatation	Mindre vanliga
	Malign hypertension	Ingen känd frekvens
	Blödning	Ingen känd frekvens
	Hypotension	Ingen känd frekvens
	Chock	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Apné <sup>+</sup>	Vanliga
	Hosta <sup>+</sup>	Vanliga
	Laryngospasm*	Vanliga





Biverkning		
Organsystemklass	MedDRA-term	Frekvens
	Kornealsår <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Okulär hyperemi <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Reducerad visuell synskärpa <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Ögonirritation <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Ögonsmärta <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Trötthet <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Brännande känsla i huden <sup>§</sup>	Ingen känd frekvens
	Postoperativ agitation	Ingen känd frekvens

\*rapporterat under induktion med desfluran

+rapporterat under induktion och underhållsbehandling med desfluran

§reaktioner uppkomna på grund av oavsiktlig exponering av andra personer än patienten eller på grund av felaktig läkemedelsadministrering

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av desfluran förväntas vara liknande de för andra flyktiga medel, med fördjupad anestesi, kardiell och/eller respiratorisk depression hos patienter med spontanandning, och hypotension hos ventilerade patienter hos vilka hyperkapni och hypoxi kan inträffa först i ett sent skede.

Vid fall av överdosering, eller vad som förefaller vara överdosering, ska följande åtgärder vidtas: avbryt desflurantillförseln, upprätta en fri luftväg och initiera assisterad eller kontrollerad ventilation med 100 % syrgas. Stöd och upprätthåll adekvat hemodynamik.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som används för generell anestesi; halogenerade kolväten.

ATC-kod: N01AB07

Desfluran är en av de halogenerade metyletyletrarna som administreras genom inhalation. Desfluran ger dosberoende, reversibel förlust av medvetande och smärtupplevelse, hämmar frivillig motoraktivitet, reducerar autonoma reflexer och reducerar andnings- och den kardiovaskulära funktionen. Andra ämnen i samma grupp är enfluran och dess strukturisomer isofluran. Dessa halogeneras med klor såväl som flor. Desfluran däremot halogeneras endast med flor. Desflurans låga blodgasfördelningskoefficient (0,42) är lägre än för andra potenta inhalationsanestetika såsom isofluran (1,4) och till och med lägre än för kväveoxid (0,46), detta kan härledas från desflurans struktur. Detta förklarar den snabba återhämtningen från desflurananestesi. Djurstudier har visat en snabbare induktion och återhämtning från anestesi med desfluran än med isofluran, vilka har liknande kardiorespiratorisk profil. Dock har det inte blivit konsekvent bekräftat i kliniska studier att återhämtningen från desfluran skulle gå snabbare. Under desflurananestesi fanns inga tecken på epileptiska anfall eller andra negativa effekter på EEG, och inga oväntade eller toxiska EEG-reaktioner visades av adjuvansläkemedlet.

Den farmakologiska effekten av desfluran korrelerar med koncentrationen av desfluran i den inandade luften. De mest signifikanta biverkningarna av desfluran är mer avancerade former av dess farmakologiska effekt.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Generellt*

Så som kan förutspås av desflurans fysikalkemiska profil, har farmakokinetiska studier i både djur och människa visat att desfluran absorberas snabbare än andra flyktiga anestetika, vilket tyder på en snabbare induktion av anestesi. Desfluran lämnare även kroppen snabbare, vilket ger en snabbare återhämtning och en större flexibilitet när det gäller förändring av anestesiidjupet.

Desfluran elimineras via lungorna, endast 0,02 % av upptaget desfluran metaboliseras.

### *Särskilda grupper*

MAC minskar med ökande ålder. En reduktion av doseringen rekommenderas till patienter med hypovolemi, hypotension eller patienter som är försvagade (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kumulativ exponering för desfluran under organogenesen i cirka 10 till 13 MAC-timmar orsakade inte teratogenicitet hos råttor eller kaniner. Exponering för toxiska koncentrationer för desfluran hos dräktiga honor orsakade embryotoxicitet, sannolikt på grund av desflurans farmakologiska effekter på den dräktiga honan.

Desfluran sensibiliserar inte myokardiet för exogent administrerat adrenalin hos grisar. Desfluran tycks ge upphov till vasodilatation, i kranskärnen på artärnivå, i utvalda djurmodeller på liknande sätt som isofluran gör. I en djurmodell som simulerar kranskärlssjukdom hos hundar som är vid medvetandet och permanent instrumenterade, verkade desfluran inte leda blod från kollateralt beroende myokardium till normalt perfunderade områden (ingen "coronary steal"-effekt). Hittills har kliniska studier med myokardiell ischemi, infarkt och död som resultatparametrar inte visat att desflurans kranskärlsegenskaper kan associeras med "coronary steal" eller myokardiell ischemi hos patienter med kranskärlssjukdom. Ett detaljerat experimentellt program med både *in vivo*- och *in vitro*-studier fann inga tecken på mutagenitet orsakad av desfluran.

Publicerade djurstudier (inklusive primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under hjärnans snabba tillväxtperiod eller synaptogenes resulterar i cellförlust hos den utvecklande hjärnan som kan associeras till långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är okänd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Inga.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras stående med locket väl tillslutet.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glas- eller aluminiumflaska.

Glasflaska av bärnstensfärgat glas, typ III, med ett skyddsöverdrag av PVC-plast.

Aluminiumflaska belagd med ett inre skyddslager av epoxifenolharts.

Både glas- och aluminiumflaskan är försedda med en krympventil som är direkt kompatibel med specialföregasarens påfyllnadspört.

Förpackningsstorlekarna är 1 x 240 ml respektive 6 x 240 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Desfluran ska endast administreras av personer som är utbildade i att administrera generell anestesi med hjälp av föregasare speciellt designad och avsedd för att användas med desfluran.

På samma sätt som andra halogenerade anestetika, har det rapporterats att Suprane interagerar med torr koldioxidabsorber och bildar kolmonoxid. För att minimera risken för utveckling av kolmonoxid i återandningssystemet och risken för förhöjda karboxihemoglobinnivåer ska koldioxidabsorben som används hållas fuktig.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Oy  
PL 119  
00181 Helsingfors

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11411

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.3.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 4.4.2008

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.11.2023