

**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 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 höyrytintä, 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 pCO<sub>2</sub>: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 määritetty Taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

<b>Taulukko 1</b> <b>Desfluraanin MAC-arvoa 1 vastaava prosentuaalinen pitoisuus potilaan iän ja inhalaatioseoksen mukaan (Keskiarvo ± SD)</b>				
Ikä	N*	100 % O <sub>2</sub>	N*	60 % N <sub>2</sub> O / 40 % O <sub>2</sub>
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 pariien 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 (N<sub>2</sub>O) kanssa.

Neuromuskulaaristen salpaajien suositeltua annosta on pienennettävä, jos käytetään desfluraania. (Ks. myös kohta 4.5)

### 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 (SpO<sub>2</sub> < 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 O<sub>2</sub> vai N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>.

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).

### 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.

#### Anestesian induktio 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 potilaille

Kuten muiden voimakkaiden inhalaatioanesteettien kohdalla, pienempää desfluraanin pitoisuutta suositellaan käytettävän näille potilaille.

### Antotapa

Desfluraania annetaan inhalaationa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Desfluraania ei saa käyttää

- potilaille, joille yleisanestesia on vasta-aiheinen
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä halogenoiduille inhalaatioanesteeteille tai muille halogenoiduille hiilivety-yhdisteille
- potilaille, joilla on tunnettu tai epäilty taipumus maligniin hypertermiaan (MH) tai vastaavasti perinnöllinen taipumus siihen.
- anestesian induktioon lapsille, johtuen merkittävästä yskän, hengityksen pidättämisen, apnean, laryngospasmiin 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 luurankoli hasten 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, tihentynyt hengitysfrekvenssi, syanoosi, rytmihäiriöitä ja/tai epävakaata verenpainetta. Jotkut näistä epäspesifisistä oireista voivat ilmetä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkapnian tai hypovolemian aikana. Malignin hypertermian hoitoon sisältyvät laukaisevien valmisteiden annon lopettaminen, dantroleenin antaminen laskimoon sekä muu tarvittava tukihoito. 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 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, tapauksien yhteydessä oli käytetty samanaikaisesti suksametonia (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 hermoli hassairauden 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 anesteetin 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 hyperventiloitujen (hypokapnia), kunnes aivopaine alenee. Aivojen perfuusiopaineen ylläpitoon on kiinnitettävä asianmukaista huomiota.

Uhkaavan kallonsisäisen hypertension tapauksissa ei suositella desfluraanin käyttöä.

### Sydän- ja verisuonitaudit

Sydänlihaksen iskemian 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 pCO<sub>2</sub>:ta uloshengityksen yhteydessä, on seurattava ympäristössä, jossa on käytettävissä täydellinen elvytysvälineistö ja jossa henkilöstö on perehtynyt elvytystekniikoiden käyttöön.

### Kuivuneet CO<sub>2</sub>-absorbentit

Desfluraani voi reagoida kuivuneiden hiilidioksidiabsorbenttien(CO<sub>2</sub>) kanssa ja muodostaa hiilimonoksidia, mikä saattaa johtaa karboksihemoglobiinin pitoisuuksien kohoamiseen joillakin potilailla. Tapauskohtaiset raportit viittaavat siihen, että bariumhydroksidikalkki ja natronkalkki kuivuvat kun tuorekaasua virtaa CO<sub>2</sub>-säiliön läpi suurilla nopeuksilla useiden tuntien tai päivien ajan. Hiilimonoksidin muodostuminen ei ole kliinisesti merkittävää, kun absorbentti on normaalin kostea. Noudata tarkasti valmistajan antamia CO<sub>2</sub>-absorbenttien käyttöä koskevia ohjeita. Mikäli lääkäri epäilee CO<sub>2</sub>-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 varotoimet

Toistuvasti lyhyen ajan kuluessa annettavaan anestesiaan on suhtauduttava varovaisuudella.

Desfluraanin vaikutuksia hypovolemisiin, 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.

### Pediatriiset potilaat

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

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.

#### 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.

Taulukossa 2 on lueteltu ne pankuronin, atrakuurin ja suksametonin (suksinyylikoliinin) annokset, joita tarvitaan hermoärsyksen 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 hermoärsyksen johtumista hermo-lihasliitoksessa 95 %.**

MAC Desfluraani	Pankuroni	Atrakuuri	Suksametoni	Vekuroni
0,65, MAC/ 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,026	0,133	* ND	* ND
1,25, MAC / 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,018	0,119	* ND	* ND
1,25, MAC / 100 % O <sub>2</sub>	0,022	0,120	0,360	0,019

\* ND = ei määritetty

Suositellaan, 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.

##### Opioidit ja bentsodiatsepiinit

Eri desfluraanipitoisuuksilla nukutetut potilaat, joille annettiin asteittain suurenevia fentanyyliannoksia tai midatsolaamia, tarvitsivat vähemmän anesteetteja tai heidän MAC-arvonsa pieni (katso Taulukko 3.) MAC-arvo pieni 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

#### 4.6 Hedelmällisyys, 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 Piramal -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.

<b>Taulukko 4</b>		
<b>Haittavaikutukset</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
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 <sup>3</sup> Migreeni <sup>3</sup> Enkefalopatia <sup>3</sup>	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Silmät	Sidekalvotulehdus Haavainen sarveiskalvotulehdus <sup>3</sup> Silmien hyperemia <sup>3</sup> Näöntarkkuuden heikentyminen <sup>3</sup> Silmien ärsytys <sup>3</sup> Silmäkipu <sup>3</sup> Ohimenevä sokeus <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup> Sydämentykytys <sup>3</sup>	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen 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 <sup>1</sup> Yskä <sup>1</sup> Laryngospasmi <sup>2</sup> Hypoksia <sup>1</sup> Hengitysvajaus Hengenahdistus Bronkospasmi Veriyskä	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu <sup>1</sup> Pahoinvointi <sup>1</sup> Syljen liikaeritys <sup>1</sup> Akuutti haimatulehdus Vatsakipu	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksan vajaatoiminta Maksasolunekroosi maksatulehdus Kolestaasi Ikterus Poikkeava maksan toiminta Maksan häiriö Silmien keltaisuus <sup>3</sup>	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria Eryteema Polttava tunne iholla <sup>3</sup>	Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia Rabdomyolyysi	Melko harvinainen Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Maligni hypertermia Astenia Epämiellyttävä olo Väsymys	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 Tuntematon
Vammat ja myrkytykset <sup>3</sup>	Leikkauksen jälkeinen agitaatio	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Tuntematon

<sup>1</sup> Raportoitu anestesian induktion ja ylläpidon aikana

<sup>2</sup> Raportoitu anestesian induktion aikana

<sup>3</sup> Raportoitu muiden kuin potilaiden tahattoman altistumisen jälkeen

#### Pediatriset 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](http://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.

Verenkiertotoimintaa 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 aktiviteetin, vähentää autonomisia refleksejä ja lamauttaa hengitys- ja verenkiertoelimistön toiminnan.

Muita saman ryhmän aineita ovat enfluraani ja sen rakenteellinen isomeeri, 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 liittyisi 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 Farmakokinetiikka

#### 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 anestesia-syvyyden 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 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 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 lisääntynyttä 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 synaptogeneesin 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 (CO<sub>2</sub>) kanssa ja muodostaa hiilimonoksidia (CO).

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

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo pystyasennossa tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoko 1 ja 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja 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**

06.01.2021