

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desfluran Piramal 100 % inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Desfluran 100 %

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska
Klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Desfluran är indicerat som inhalationsmedel för induktion och/eller underhåll av generell anestesi vid kirurgiska ingrepp på inneliggande och polikliniska vuxna patienter, samt för 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 via inhalator som är särskilt utformad och kalibrerad för användning med desfluran.

Utrustning för upprätthållande av 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) 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 % oxygen (syrgas)	N*	60 % dikväveoxid

				(lustgas)/ 40 % oxygen (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 beaktande av varje patients individuella behov. 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 dos av neuromuskulära hämmare som rekommenderas. (Se även avsnitt 4.5) Om ökad avslappning krävs kan ytterligare doser av muskelavslappnande medel ges.

Induktion av anestesi hos vuxna

Med hänsyn till den dåliga tolerabiliteten för inandning av desfluran hos vakna patienter, måste nytta-riskförhållandet 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 % 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 syrgaskoncentrationen 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 3,0 % (0,5 MAC) - 6,0 % (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 anestesisnivåer 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 inhalede 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 av anestesi

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

Underhåll av anestesi hos barn

Desfluran är indicerat för underhåll av anestesi hos spädbarn och barn. Kirurgiska anestesisnivåer 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 på 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 perfusionsstryck (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 kranskärslssjukdom 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 tidigare administrering av halogenerat anestetikum.
- Hos patienter som genomgår tandingrepp 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-Denbroughs 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 utsättande av utlösande läkemedel, administrering av intravenöst dantrolennatrium och tillämpning av understödjande 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 inhalerade anestetika har förknippats med mycket sällsynta öknings av kaliumnivåer i serum, vilka 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 serumkreatininkinas 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 uterusavslappnande 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 utrymmeskrävande lesioner. 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 kranskärslssjukdom för att förhindra myokardischemi. Efter en snabb ökning av desflurankoncentrationen har markant ökning av pulsfrekvens, genomsnittligt arteriellt tryck samt adrenalin- och noradrenalin-nivåer observerats. Desfluran ska inte användas som enda anestesimedel hos patienter med risk för kranskärslssjukdom, eller hos patienter där ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck inte är önskvärt. Det kan användas tillsammans med andra läkemedel, helst intravenösa opioider och hypnotika.

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

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 torra koldioxidabsorbenter (CO₂-absorbenter) och producera kolmonoxid, vilket kan leda till förhöjda nivåer av karboxyhemoglobin hos vissa patienter. Fallrapporter tyder på att bariumhydroxidkalk och sodakalk torkar när färska gaser passerar genom CO₂-behållaren vid höga flödeshastigheter under många timmar eller dagar. Bildningen av kolmonoxid är inte kliniskt signifikant när absorbenten är normalt hydrerad. Följ noga bruksanvisningen för CO₂-absorbenter som tillhandahålls av tillverkaren. Om en läkare misstänker att CO₂-absorbenten kan ha torkat, 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. Kontinuerlig, kortvarig agitation kan förekomma 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.

Pediatrik population

Desfluran är inte avsett för induktion av inhalationsanestesi hos barn och spädbarn på grund av den höga förekomsten av hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasmer och ökad sekretion.

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 andningsrelaterade biverkningar, t.ex. hosta och laryngospasm, särskilt i samband med avlägsnande av LMA efter djup anestesi.

Desfluran är inte avsett 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.

Förlängning av QT-intervall

Förlängt QT-intervall, som i mycket sällsynta fall har förknippats med Torsade de Pointes, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas vid administrering av desfluran till känsliga patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av lustgas 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 för 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 minskning (ED₉₅) av neuromuskulär transmission vid olika koncentrationer av desfluran (dessa doser är identiska med de som krävs för isofluran). ED₉₅ för vekuronium är 14 % lägre med desfluran än med isofluran. Dessutom tar återhämtningen efter neuromuskulär blockad längre tid med desfluran än med isofluran.

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

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, blodtryckssänkande läkemedel eller betablockerare.

För exakt dosering rekommenderas relaxometri.

Läkemedel för premedicinering inför anestesi

Inga kliniskt signifikanta negativa interaktioner med allmänt använda preanestetiska läkemedel eller med 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.

Uppvaknande påverkas av samtidiga anestetika med sederande-hypnotisk effekt såsom bensodiazepiner, opioider, etc.

Opiater och bensodiazepiner

Patienter som sövdes med olika koncentrationer av desfluran och fick ökande doser av fentanyl eller midazolam uppvisade minskat anestesibehov eller MAC (se tabell 3). En liknande påverkan på MAC förväntas 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 hänsyn till risken för inducerande av ventrikelflimmer.

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 uterusavslappnande medel och minskar blodflödet i livmoder och placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Desfluran ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Amning:

Det är inte känt om desfluran/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet 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, som 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 av läkemedlet		
Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Koagulopati	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
	Hypokalemi	Ingen känd frekvens
	Metabol acidosis	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Andningsuppehåll	Vanliga
	Agitation	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga
	Krampanfall	Ingen känd frekvens
	Yrsel ³	Ingen känd frekvens
	Migrän ³	Ingen känd frekvens
	Encefalopati ³	Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	Vanliga
	Ulcerös keratit ³	Ingen känd frekvens
	Okulär hyperemi ³	Ingen känd frekvens
	Nedsatt synskärpa ³	Ingen känd frekvens
	Ögonirritation ³	Ingen känd frekvens
	Ögonsmärta ³	Ingen känd frekvens
	Blindhet, övergående ³	Ingen känd frekvens
	Okulär ikterus ³	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Nodal arytmier	Vanliga
	Bradykardi	Vanliga
	Takykardi	Vanliga
	Hjärtinfarkt	Mindre vanliga
	Myokardiskemi	Mindre vanliga
	Arytmier	Mindre vanliga
	Hjärtstillestånd	Ingen känd frekvens
	Torsade de Pointes	Ingen känd frekvens
	Kammarsvikt	Ingen känd frekvens
	Ventrikulär hypokinesi	Ingen känd frekvens
	Förmaksflimmer	Ingen känd frekvens
	Takyarytmier ³	Ingen känd frekvens
	Palpitationer ³	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga
	Vasodilatation	Mindre vanliga
	Malign hypertoni	Ingen känd frekvens
	Blödning	Ingen känd frekvens
	Hypotoni	Ingen känd frekvens
	Chock	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 Kolestas Gulsot Onormal leverfunktion Lever sjukdom	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens 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 Fatigue ³	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Avvikande elektrokardiogram (EKG) Förlängt QTc-intervall på EKG ST-T-förändring på EKG T-vågsinversion på EKG Förhöjt alaninaminotransferas Förhöjt aspartataminotransferas Avvikande koagulationstest Förhöjt ammoniak Förhöjt bilirubin i blod 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: Elektrokardiogram med förlängt QT-intervall

Pediatrisk 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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom och behandling vid överdosering

Symtomen på överdosering av desfluran förväntas vara desamma som för andra flyktiga medel, med fördjupad anestesi, hjärt- och/eller andningsdepression hos patienter med spontanandning och hypotoni hos ventilerade patienter hos vilka hyperkapni och hypoxi kan förekomma först i ett sent skede.

Vid överdosering ska följande åtgärder vidtas: Desfluran ska stoppas, fria luftvägar ska etableras och assisterad eller kontrollerad ventilation med ren syrgas ska initieras. Den hemodynamiska funktionen måste stödjas och underhållas på ett adekvat sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, 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 smärtförmågor, hämning av viljestyrd motorisk aktivitet, minskning av autonoma reflexer, samt depression av det respiratoriska och 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 anesthesiologi.

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 blod/gas-fördelningskoefficienten för desfluran (0,42) lägre än för alla tillgängliga flyktiga anestetika (t.ex. isofluran: 1,4) och något lägre än för 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 koronart steal-

syndrom eller myokardischemi hos patienter med kranskärslssjukdom.

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 kranskärldilatation på arteriell nivå i utvalda djurmodeller på ett liknande sätt som isofluran. I en djurmodell som simulerar kranskärslssjukdom med medvetna, kroniskt instrumenterade hundar verkar desfluran inte avleda blod från kollateralberoende myokardium till normalt perfuserade områden ("kronart steal-syndrom").

Reproduktionstoxicitet

I embryotoxicitetsstudier där råttor och kaniner fick desfluran under organogenesen, sågs 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 biverkningar som observerades på fostret eller avkomman var begränsade till grupper där maternell toxicitet (dödsfall och minskad viktökning) förekom, d.v.s. 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 varvid kolmonoxid (CO) produceras.

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 glas (typ III), med PVC-beläggning på utsidan och förslutning av HDPE/ Eten Propylen Dien Monomer (EPDM) samt krymplock av aluminium.

Förpackningsstorlekar: 1 och 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64608

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-08-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-24