

17. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desfluran "Piramal", væske til inhalationsdamp**

**0. D.SP.NR.**

33402

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desfluran "Piramal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Desfluran 100 % (v/v)

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Væske til inhalationsdamp

Klar, farveløs inhalationsdampvæske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Desfluran er indiceret som inhalationsmiddel til induktion og/eller vedligeholdelse af generel anæstesi ved indlæggelse og ambulant kirurgi hos voksne og til vedligeholdelse af anæstesi hos spædbørn og børn.

**4.2 Dosering og administration**

Desfluran bør kun administreres af sundhedspersonale, der er uddannet i administration af generel anæstesi ved hjælp af en fordamper, der er specielt designet og kalibreret til brug med desfluran.

Udstyr til opretholdelse af frie luftveje, kunstig ventilation, oxygentilførsel og genoplivning skal være umiddelbart tilgængeligt.

Parametre som EKG, blodtryk, iltmætning og pCO2 ved udånding skal monitoreres under anæstesi (se pkt. 4.4).

**Dosering**

Administrationen af generel anæstesi skal individualiseres baseret på patientens respons. Det bestemmes afhængigt af den ønskede effekt under hensyntagen til patientens alder og kliniske status.

MAC- (mindste alveolære koncentration, hvor 50 % af patienterne ikke udviser respons på et standardiseret kirurgisk snit) værdier for desfluran falder med stigende patientalder. Dosis af desfluran skal justeres i overensstemmelse hermed.

Den procentvise koncentration af desfluran svarende til 1 MAC er blevet bestemt inden for bæregassen som angivet i tabel 1 nedenfor.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 1.**  **Procentvis koncentration af desfluran svarende til 1 MAC i henhold til patientens alder og inhalationsblanding (middelværdi ± SD)** | | | | |
| **Alder** | **N\*** | **100 % ilt** | **N\*** | **60 % dinitrogenoxid/**  **40 % ilt** |
| 2 uger | 6 | 9,2 ± 0,0 | - | - |
| 10 uger | 5 | 9,4 ± 0,4 | - | - |
| 9 måneder | 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 overkrydsningspar (ved hjælp af op og ned-metoden for kvantitativ respons)

Præmedicinering

Præmedicinering skal besluttes efter overvejelse af den enkelte patients individuelle behov. Brugen af antikolinerge lægemidler er et spørgsmål om valg for anæstesilægen.

Desfluran kan kombineres med andre stoffer, der almindeligvis anvendes i anæstesi, fortrinsvis intravenøse opioider, benzodiazepiner og hypnotika. Opioider eller benzodiazepiner reducerer den mængde af desfluran, der kræves for at fremkalde anæstesi.

Behovet for desfluran mindskes også ved samtidig brug af lattergas (N2O).

Desfluran reducerer den anbefalede dosis af neuromuskulære hæmmere. (Se også pkt. 4.5) Hvis der er behov for øget afslapning, kan der gives yderligere doser af muskelafslappende midler.

Induktion af anæstesi hos voksne

I betragtning af den dårlige tolerance af at indånde desfluran i vågen tilstand, skal forholdet mellem fordele og risici ved en sådan procedure analyseres fra tilfælde til tilfælde.

Hos voksne anbefales en startkoncentration på 3 %, øget i trin på 0,5-1,0 % for hvert 2. til 3. åndedrag. Inspirerede koncentrationer på 4-11 % af desfluran giver normalt kirurgisk anæstesi i løbet af 2-4 minutter.

Højere koncentrationer op til 15 % kan anvendes. Sådanne koncentrationer af desfluran vil fortynde iltkoncentrationen proportionalt, og ilttilførslen skal være 30 % eller derover.

Under induktion hos voksne var den samlede forekomst af oxyhæmoglobindesaturering (SpO2 < 90 %) 6 %. Høje koncentrationer af desfluran kan fremkalde bivirkninger i de øvre luftveje. Efter induktion hos voksne med et intravenøst lægemiddel, såsom thiopental eller propofol, kan desfluran startes ved ca. 3,0 % (0,5 MAC) - 6,0 % (1 MAC), uanset om bæregassen er O2 eller N2O/O2.

Kontinuerlig, kortvarig opstemthed kan forekomme under induktion af anæstesi med desfluran.

Induktion af anæstesi hos børn

Desfluran bør ikke anvendes til induktion af generel anæstesi hos børn på grund af den hyppige forekomst af hoste, tilbageholdt åndedræt, apnø, laryngospasme og øget spytsekretion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Vedligeholdelse af anæstesi hos voksne

Desflurankoncentration på 2,5-8,5 % kan være nødvendigt, når det administreres med ilt eller iltberiget luft. Hos voksne kan kirurgiske anæstesiniveauer opretholdes ved en reduceret koncentration af desfluran (2-6 %), når lattergas anvendes samtidigt.

Hvis der anvendes høje koncentrationer med lattergas, er det vigtigt at sikre, at den inhalerede gasblanding indeholder mindst 25 % ilt.

Lavere doser af desfluran er nødvendige ved brug af opioider, benzodiazepiner eller andre beroligende midler (se pkt. 4.5).

Blodtryk og hjertefrekvens under vedligeholdelse

Blodtryk og hjertefrekvens skal overvåges nøje under vedligeholdelsen som en del af evalueringen af anæstesidybden (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelse af anæstesi hos børn

Desfluran er indiceret til vedligeholdelse af anæstesi hos spædbørn og børn. Kirurgiske anæstesiniveauer kan opretholdes hos børn med end-tidal-koncentrationer på 5,2 til 10 % desfluran med eller uden samtidig brug af lattergas. Selvom der er blevet givet end-tidal-koncentrationer på op til 18% desfluran i korte perioder, er det vigtigt at sikre, at den indåndede blanding indeholder mindst 25 % oxygen, hvis der bruges høje koncentrationer med lattergas.

Desfluran bør ikke anvendes til vedligeholdelse af anæstesi hos ikke-intuberede børn under 6 år på grund af en øget forekomst af respiratoriske bivirkninger (se pkt. 4.3 og 4.4).

Anvendelse i tandkirurgi

Administration af desfluran til dental anvendelse skal begrænses til hospitaler og ambulant/ambulatorisk/ambulant kirurgi (se pkt. 4.3).

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Koncentrationer på 1-4 % desfluran sammen med lattergas eller ilt er blevet administreret med succes hos patienter med kronisk nedsat nyre- eller leverfunktion og under nyretransplantationskirurgi. På grund af lav metabolisme er dosisjustering hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion ikke nødvendig.

*Brug hos neurokirurgiske patienter*

Desfluran skal indgives ved 0,8 MAC eller mindre og i forbindelse med en barbituratinduktion og hyperventilation (hypokapni) indtil cerebral dekompression hos patienter med kendt eller mistænkt stigning i cerebrospinalvæsketrykket (CSFP). Der skal udvises passende opmærksomhed for at opretholde det cerebrale perfusionstryk. (se punkt 4.4).

*Brug af desfluran hos hypovolaæmiske, hypotensive og svækkede og* ældre *patienter*

Som med andre potente inhalationsanæstetika anbefales en lavere koncentration af desfluran til brug hos disse patienter.

**Administration**

Desfluran indgives ved inhalation.

**4.3 Kontraindikationer**

Desfluran må ikke anvendes:

* Hos patienter, for hvem generel anæstesi er kontraindiceret.
* Hos patienter med kendt overfølsomhed over for halogenerede anæstetika, andre halogenerede kulbrinteforbindelser.
* Hos patienter med kendt eller mistænkt tilbøjelighed til malign hypertermi (MH) eller med en tilsvarende arvelig disposition for MH.
* Til induktion af anæstesi hos børn på grund af den betydelige risiko for hoste, tilbageholdt åndedræt, apnø, laryngospasme og øget spytsekretion.
* Til vedligeholdelse af anæstesi hos ikke-intuberede børn under 6 år på grund af øget forekomst af respiratoriske bivirkninger.
* Som det eneste anæstesimiddel hos patienter med risiko for koronararteriesygdom eller hos patienter, hvor stigning i hjertefrekvens eller blodtryk er uønsket.
* Hos patienter med tidligere bekræftet hepatitis eller uforklarlig moderat til svær leverdysfunktion (f.eks. gulsot, uforklarlig feber eller leukocytose/eosinofili) efter en tidligere indgift af halogenerede anæstetika.
* Hos patienter, der gennemgår tandbehandlinger uden for et hospital eller en dagkirurgisk afdeling.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Desfluran bør anvendes med forsigtighed hos patienter uden intuberede luftveje.

Malign hypertermi (MH)

Hos disponible personer (anamnese med malign hypertermi, myopatier såsom muskeldystrofier, Kings syndrom, myotonisk dystrofi, central core myopati) kan potente inhalationsanæstetika udløse en hypermetabolisk tilstand i skeletmuskulaturen, som fører til et højt iltforbrug og det kliniske syndrom, der kaldes malign hypertermi. Desfluran har vist sig at være en potentiel udløser af malign hypertermi. Det kliniske syndrom signaleres af hyperkapni og kan omfatte muskelstivhed, takykardi, takypnø, cyanose, arytmi og/eller ustabilt blodtryk. Nogle af disse uspecifikke tegn kan også forekomme under let anæstesi: akut hypoxi, hyperkapni og hypovolæmi. Behandling af malign hypertermi omfatter seponering af udløsende lægemidler, administration af intravenøs dantrolennatrium og anvendelse af understøttende behandling. Nyresvigt kan forekomme senere, og urinstrømmen skal overvåges og opretholdes, hvis det er muligt.

Desfluran bør ikke anvendes til personer, med kendt følsomhed over for MH. Der er rapporteret om tilfælde af MH med dødelig udgang ved brug desfluran.

Perioperativ hyperkaliæmi

Brug af inhalationsanæstetika har i sjældne tilfælde været forbundet med stigninger i serum-kalium, der har resulteret i hjertearytmi hos patienter i den postoperative periode, i nogle tilfælde med dødelig udgang. Patienter med latent, såvel som åbenbar neuromuskulær sygdom, specielt Duchennes muskeldystrofi, synes at være de mest sårbare.. Brug af suxamethonium (succinylcholin) er blevet forbundet med de fleste, men ikke alle, af disse tilfælde. Disse patienter viste tegn på muskelskade med øget koncentration af serumkreatininkinase og myoglobinuri. På trods af similariteten med malign hypertermi udviste ingen af disse patienter tegn eller symptomer på muskelstivhed eller hypermetabolisk tilstand.

Der anbefales tidligt og aggressivt indgreb i behandlingen af hyperkaliæmi og resistent arytmi, samt en efterfølgende vurdering af latent neuromuskulær sygdom.

Obstetrik

På grund af det begrænsede antal undersøgte patienter er sikkerheden ved desfluran ikke blevet fastslået til brug i obstetriske procedurer. Desfluran virker afslappende på livmoderen og reducerer blodgennemstrømningen mellem livmoderen og placenta. (se punkt 4.6)

Glukoseforhøjelse

Desfluran har været forbundet med en vis forhøjelse af glukose intraoperativt.

Virkninger på leveren

Ved brug af halogenerede anæstetika er der rapporteret om forstyrrelse af leverfunktionen, ikterus og dødelig levernekrose: Sådanne reaktioner synes at indikere overfølsomhed. Desfluran kan forårsage sensitiv hepatitis hos patienter, der er blevet sensibiliseret ved tidligere eksponering for halogenerede anæstetika.

Cirrose, viral hepatitis eller anden eksisterende leversygdom kan være en grund til at vælge et andet anæstetikum end et halogeneret anæstetikum.

Forhøjet tryk i cerebrospinalvæsken (CSFP)

Desfluran kan give en dosisafhængig stigning i cerebrospinalvæsketrykket (CSFP), når det administreres til patienter med pladsoptagende læsioner. Hos sådanne patienter bør desfluran administreres ved 0,8 MAC eller mindre, og i forbindelse med en barbiturat-induktion og hyperventilation indtil cerebral dekompression. Der skal udvises passende opmærksomhed for at opretholde det cerebrale perfusionstryk.

I tilfælde af truende intrakraniel hypertension anbefales det ikke at bruge desfluran.

Kardiovaskulær sygdom

Hos patienter med koronar hjertesygdom er det vigtigt at opretholde hæmodynamisk stabilitet for at forhindre myokardieiskæmi. Efter en hurtig stigning i desflurankoncentrationen er der set markant stigning i pulsfrekvens, middel arterielt tryk og adrenalin- og noradrenalinniveauer. Desfluran bør ikke anvendes som det eneste middel til anæstesi hos patienter med risiko for koronar hjertesygdom eller til patienter, hvor en øget hjertefrekvens eller forhøjet blodtryk ikke er ønskelig. Det kan bruges sammen med andre lægemidler, fortrinsvis intravenøse opioider og hypnotika.

Under vedligeholdelse af anæstesi er stigninger i hjertefrekvens og blodtryk, der opstår efter hurtige trinvisestigninger i end-tidal-koncentration af desfluran, ikke nødvendigvis udtryk for utilstrækkelig anæstesi. De ændringer, der skyldes sympatisk aktivering, går i sig selv i løbet af ca. 4 minutter. Stigninger i hjertefrekvens og blodtryk, der forekommer før eller uden en hurtig stigning i desflurankoncentrationen, kan tolkes som let anæstesi.

Hypotension og respirationsdepression øges i takt med, at anæstesien bliver dybere.

Der blev observeret arytmi i forbindelse med brugen af desfluran. Alle patienter, der bedøves med desfluran, skal overvåges konstant. Parametre som EKG, blodtryk, iltmætning og pCO2 ved udånding skal overvåges i et miljø, hvor der er et komplet sæt genoplivningsudstyr til rådighed, og personalet er uddannet i genoplivningsteknikker.

Anvendelse sammen med kuldioxid (CO2)

Desfluran kan reagere med tørre kuldioxid (CO2)-absorbere og danne kulilte, som kan resultere i forhøjede niveauer af carboxyhæmoglobin hos nogle patienter. Der er eksempler på, at bariumhydroxidkalk og sodakalk tørrer ud, når friske gasser ledes gennem CO2-beholderen ved høje flowhastigheder over mange timer eller dage. Dannelsen af CO er ikke klinisk signifikant, når absorberend er hydreret. Følg nøje producentens brugsanvisning for CO2-absorbere. Når anæstetisten mistænker, at en CO2 absorbent kan være tør, skal den udskiftes før administration af desfluran

Postanæstetiske smerter

Hurtig opvågning med desfluran bør tages i betragtning i tilfælde, hvor man forventer smerter efter anæstesien. Det er vigtigt at sørge for, at patienten har fået en passende analgesi ved afslutningen af indgrebet eller tidligt i opholdet på postanæstesiafdelingen.

Generelle forholdsregler

Gentagen anæstesi inden for en kort periode bør foretages med forsigtighed.

Virkningerne af desfluran hos patienter med hypovolæmi, hypotension eller dårlig almentilstand er ikke blevet grundigt undersøgt. Hos disse patienter anbefales det at reducere koncentrationerne.

Desfluran bør ikke gives til patienter, der er tilbøjelige til bronkokonstriktion, på grund af risikoen for bronkospasmer.

En kontinuerlig excitering af kort varighed kan forekomme under induktion af anæstesi.

Operationer i mellemøret

Desfluran samt andre, flygtige anæstetika øger trykket i mellemøret, især hos børn, og det anbefales derfor, at trykket i mellemøret overvåges under anæstesi med desfluran.

Pædiatrisk population

Desfluran er ikke indiceret til induktion af inhalationsanæstesi hos børn og spædbørn på grund af den hyppige forekomst af hoste, tilbageholdt åndedræt, apnø, laryngospasmer og øget sekretion.

Der skal udvises forsigtighed, når desfluran anvendes til vedligeholdelse af anæstesi med larynxmaske (LMA) eller ansigtsmaske hos børn i alderen 6 år eller yngre på grund af øget risiko for uønskede respiratoriske hændelser, f.eks. hoste og laryngospasme, især ved fjernelse af LMA efter dyb anæstesi.

Desfluran er ikke indiceret til vedligeholdelse af anæstesi hos ikke-intuberede børn

Desfluran bør anvendes med forsigtighed hos børn med astma eller en nylig infektion i de øvre luftveje, da der kan være risiko for bronkokonstriktion og øget luftvejsmodstand.

Når børn kommer sig efter anæstesi, kan der opstå en kort periode med uro, som forhindrer samarbejde.

Forlænget QT-interval

Der har været rapporter om tilfælde af forlængelse af QT-intervallet, meget sjældent forbundet med Torsade de Pointes (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed, når desfluran administreres til følsomme patienter.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af lattergas nedsætter MAC for desfluran (se tabel 1).

Depolariserende og ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Almindeligt anvendte muskelafslappende midler forstærkes af desfluran.

Anæstesikoncentrationer af desfluran ved ligevægt reducerer ED95 for suxamethonium med ca. 30 % og ED95 for atracurium og pancuronium med ca. 50 % sammenlignet med N2O/opioid-anæstetika.

Tabel 2 viser de doser pancuronium, atracurium, suxamethonium og vecuronium, der kræves for at opnå en 95 % depression (ED95) af neuromuskulær transmission i henhold til forskellige koncentrationer af desfluran (disse doser er identiske med dem, der kræves for isofluran). ED95 for vecuronium er lavere end 14 % med desfluran end isofluran. Desuden er restitutionen fra neuromuskulær blokade længere med desfluran end med isofluran.

**Tabel 2. Dosis af myorelaxant (mg/kg), der inducerer 95 % depression af neuromuskulær transmission.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MAC-desfluran** | **Pancuronium** | **Atracurium** | **Suxamethonium** | **Vecuronium** |
| 0,65. MAC  /60 % N2O/O2 | 0,026 | 0,133 | \* IF | \* IF |
| 1,25. MAC/60 % N2O/O2 | 0,018 | 0,119 | \* IF | \* IF |
| 1,25. MAC/O2 | 0,022 | 0,120 | 0,360 | 0,019 |

\* IF = ikke fastlagt

Den hypotensive virkning kan forstærkes, når desfluran administreres samtidig med ACEI'er, tricykliske antidepressiva, MAOI'er, antihypertensiva eller betablokkere.

Relaxometri anbefales til den nøjagtige dosering.

Præ-anæstetiske lægemidler

Der er ikke rapporteret om klinisk signifikante bivirkninger i forbindelse med udbredt brug af præ-anæstetiske lægemidler r eller lægemidler anvendt under anæstesi (intravenøs anæstesi og lokalanæstesi) under kliniske forsøg. Effekten af desfluran på tilgængeligheden af andre lægemidler er ikke blevet fastlagt.

Opvågningen påvirkes af samtidige anæstetika med beroligende-hypnotisk virkning, såsom benzodiazepiner, opioider osv.

Opiater og benzodiazepiner

Patienter, der blev bedøvet med forskellige koncentrationer af desfluran og fik stigende doser af fentanyl eller midazolam, viste en reduktion i anæstesibehovet eller MAC. (se tabel 3). Det forventes, at der vil være en lignende indflydelse på MAC med andre opioide og beroligende lægemidler.

**Tabel 3. Virkning af fentanyl eller midazolam på desfluran MAC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Koncentration\* (%) af desfluran i O2** | **% reduktion i koncentration** |
| Ingen 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 |
| Ingen midazolam | 5,85-6,86 | - |
| Midazolam (25 μg/kg) | 4,93 | 15,7 |
| Midazolam (50 μg/kg) | 4,88 | 16.6 |

\*Patienter i alderen 18-65 år

**Kontraindikationer for samtidig brug.**

Bør undgås eller anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter, der er i anæstesi, på grund af risikoen for at fremkalde ventrikelflimren.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

På grund af det begrænsede antal undersøgte patienter er sikkerheden ved desfluran ikke blevet fastslået til brug i obstetriske procedurer. Desfluran virker afslappende på livmoderen og reducerer blodgennemstrømningen mellem livmoderen og placenta. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Desfluran bør kun anvendes til gravide kvinder, når det er absolut nødvendigt.

Amning

Der er ikke tilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af desfluran/metabolitter i modermælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal træffes beslutning om enten at afbryde amning eller afstå fra/afbryde desfluran-behandlingen, under hensyntagen til den fordel, barnet har af amning, og fordelen af behandlingen for kvinden. Amning bør undgås efter anæstesi, indtil desfluran er udskilt (ca. 24 timer).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om desflurans potentielle indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Hos rotter blev der observeret virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ingen data om virkningerne af desfluran efter anæstesi på evnen til at køre bil eller bruge maskiner. Patienterne skal dog informeres om, at evnen til at udføre sådanne opgaver kan være nedsat efter generel anæstesi. Det tilrådes derfor at undgå sådanne opgaver i en periode på 24 timer efter anæstesien.

**4.8 Bivirkninger**

Desfluran kan forårsage dosisafhængig hjerte- og respirationsdepression og en let, intraoperativ stigning i blodsukkerniveauet. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Kvalme og opkastning har været rapporteret i den postoperative periode og er almindelige symptomer efter kirurgi under generel anæstesi, som kan skyldes inhalationsanæstesimidlet, andre lægemidler administreret under eller efter kirurgi eller patientens reaktion på operationen.

De bivirkninger, der er anført nedenfor, er angivet efter følgende frekvenser:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 4 viser bivirkningerne efter systemorganklasse i henhold til MedDRA-terminologi og hyppighed.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 4. Bivirkninger af lægemidlet** | | |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Pharyngitis | Almindelig |
| Blod og lymfesystem | Koagulopati | Ikke kendt |
| Metabolisme og ernæring | Hyperkaliæmi  Hypokaliæmi  Metabolisk acidose | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Åndedrætsstop  Agitation | Almindelig  Ikke almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine  Somnolens  Anfald  Svimmelhed3  Migræne3  Encefalopati3 | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Øjne | Konjunktivitis  Ulcerøs keratitis3  Okulær hyperæmi3  Nedsat synsstyrke3  Øjenirritation3  Øjensmerter3  Forbigående blindhed3  Okulær icterus3 | Almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Hjerte | Nodal arytmi  Bradykardi  Takykardi  Myokardieinfarkt  Myokardieiskæmi  Arytmi  Hjertestop  Torsade de Pointes  Ventrikelsvigt  Ventrikulær hypokinesi  Atrieflimren  Takyarytmi3  Palpitationer3 | Almindelig  Almindelig  Almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension  Vasodilation  Malign hypertension  Blødning  Hypotension  Chok | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Apnø1  Hoste1 | Almindelig  Almindelig |
|  | Laryngospasme2  Hypoksi1  Respirationssvigt  Dyspnø  Bronkospasme  Hæmoptyse | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Opkastning1  Kvalme1  Spytkirtel-hypersekretion1  Akut pancreatitis  Mavesmerter | Meget almindelig  Meget almindelig  Almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Lever og galdeveje | Hepatisk svigt  Hepatisk nekrose  Hepatitis  Kolestase  Gulsot  Unormal leverfunktion  Leversygdom | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Urticaria  Erytem  Brændende fornemmelse i huden3 | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi  Rabdomyolyse | Ikke almindelig  Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Malign hypertermi  Asteni  Ubehag  Træthed3 | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Undersøgelser | Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet  Unormalt elektrokardiogram  Elektrokardiogram Forlængelse af QTc-interval  Elektrokardiogram ST-T-ændring  Elektrokardiogram T-bølgeinversion  Øget alaninaminotransferase  Øget aspartataminotransferase  Unormal koagulationstest  Øget ammoniak  Øget bilirubin i blodet  Øget blodsukker | Almindelig  Almindelig  Almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer3 | Postoperativ agitation | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Vertigo | Ikke kendt |

1 Rapporteret under induktion og vedligeholdelse af anæstesi

2 Rapporteret under induktion af anæstesi

3 Rapporteret af ikke-patienter efter utilsigtet eksponering

Andre bivirkninger rapporteret med lignende produkter omfatter:

HJERTELIDELSER: Forlænget QT-elektrokardiogram.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og intensiteten af disse bivirkninger anses for at være den samme for børn og voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosis og behandling

Symptomerne på overdosis af desfluran forventes at være de samme som for andre flygtige stoffer.

Symptomerne omfatter øget anæstesidybde, hjerte- og/eller respirationsdepression hos patienter med spontan vejrtrækning og hypotension hos ventilerede patienter, hos hvem, hypercarbia og hypoxia først kan forekomme i et sent stadium.

I tilfælde af overdosis skal følgende foranstaltninger foretages: Desfluran skal stoppes, frie luftveje skal etableres, og assisteret eller kontrolleret ventilation med ren ilt skal påbegyndes. Den hæmodynamiske funktion skal understøttes og vedligeholdes korrekt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nervesystemet, anæstetika, generelt, halogenerede kulbrinter, ATC-kode: N01AB07.

Desfluran tilhører familien af halogenerede methylethylethere, der administreres ved inhalation og derved genererer et dosisrelateret, reversibelt bevidsthedstab og manglende smertefølelser, suppression af frivillig motoraktivitet, reduktion af autonome reflekser og sedering af åndedrættet og det kardiovaskulære system.

Desfluran er en farveløs, flygtig væske med et kogepunkt på 22,8 • C. Det er ikke brændbart eller eksplosivt i de blandingsforhold, der anvendes i anæstesiologi

Andre medlemmer af serien omfatter enfluran og isofluran, som er halogeneret med klor samt fluor. Desfluran halogeneres udelukkende med fluor.

Som strukturen antyder, er blod/gas-fordelingskoefficienten for desfluran (0,42) lavere end for andre potente inhalerede anæstetika som f.eks. isofluran (1,4) og endnu lavere end for lattergas (0,46).Disse data indikerer, at desfluran ville opfylde behovet for et middel, der er karakteriseret ved hurtig restitution.

Dyreforsøg har vist hurtigere induktion og opvågning med desfluran end ved isofluran-anæstesi, med lignende kardiovaskulære profil. EEG-monitorering påviste ikke epileptogene eller andre bivirkninger i centralnervesystemet under desfluran-anæstesi, og samtidig brug af adjuverende lægemidler gav ingen uventede eller toksiske EEG-reaktioner.

Hidtidige kliniske studier, der har vurderet myokardieiskæmi, infarkt og død som udfaldsparametre,

har ikke fastslået, at desflurans koronararteriolære egenskaber er forbundet med koronar steal eller myokardieiskæmi hos patienter med koronararteriesygdom.

Undersøgelser af grise, der er modtagelige for malign hypertermi, viste, at desfluran er en kraftig udløser af malign hypertermi.

Den farmakologiske virkning af desfluran er dosisafhængig.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generelle karakteristika

Som forudsagt ud fra dets fysiokemiske profil viser farmakokinetiske studier på dyr og mennesker, at desfluran skylles hurtigere ind i kroppen end andre flygtige anæstetika og muliggør hurtigere induktion. Det skylles også ud af kroppen hurtigere, hvilket giver hurtig genopretning og fleksibilitet i justering af anæstesidybden. Desfluran udskilles via lungerne og undergår kun minimal metabolisme (0,02%), hvilket giver et lavt potentiale for toksicitet.

Karakteristika hos patienter

Den farmakologiske effekt er proportional med den indåndede koncentration af desfluran. De vigtigste bivirkninger er forværringer af den farmakologiske virkning.

MAC (minimum alveolar koncentration) falder med stigende alder. En dosisreduktion anbefales til hypovolæmiske, hypotensive og svage patienter, som angivet i pkt. 4.4.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sikkerhedsfarmakologi, akut og subkronisk toksicitet

Non-kliniske data om akut og subkronisk toksicitet af desfluran viser, at det på en koncentrationsafhængig måde udløser en forudsigelig og kontrollerbar depression af respirations- og kredsløbssystemet. Der var ingen udvikling af organspecifik toksicitet med desfluran i dette tilfælde.

Ved brug af desfluran i svin sås ingen sensibilisering af myokardiet over for eksogent administreret epinefrin. Desfluran synes at producere koronar vasodilation på arteriolart niveau i udvalgte dyremodeller, på samme måde som isofluran. I en dyremodel, der simulerer koronararteriesygdom **i** **vågne**, kronisk instrumenterede hunde, synes desfluran ikke at omdirigere blod fra **den del af myokardiet der er afhængig af kollateral blodforsyning** til normalt perfunderede områder ("coronary steal").

Reproduktionstoksicitet

Undersøgelser af embryotoksicitet, hvor rotter og kaniner fik desfluran i organogenesefasen, viste embryotoksiske effekter efter en eksponeringsperiode på 4 MAC-timer om dagen (ca. 40 kumulative MAC-timer). Der blev ikke påvist nogen bivirkning efter en eksponeringsperiode på 10 kumulative MAC-timer.

Hos rotter blev der under drægtighed og amning observeret øget tab efter implantation samt reduktion i vægtøgning hos afkommet efter en eksponeringsperiode for moderen på 4 MAC-timer/dag. I samme periode forårsagede eksponering af moderen i 1 MAC time/dag ikke negative virkninger. Alle de observerede skadelige virkninger på fosteret eller afkommet var begrænset til grupper, hvor der forekom maternel toksicitet (død og reduceret vægtøgning), dvs. virkningerne på afkommet kan afspejle den farmakologiske virkning af desfluran på det hundyret.

Fertiliteten hos han- og hunrotter blev reduceret ved en eksponering på 4 MAC timer/dag. Virkningerne var begrænset til de dosisgrupper, hvor maternel toksicitet blev observeret.

Offentliggjorte studier i dyr (herunder primater) ved doser, der resulterer i let til moderat anæstesi, viser, at brugen af anæstesimidler i perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese resulterer i celletab i den udviklende hjerne, der kan være forbundet med langvarige kognitive mangler. Den kliniske betydning af disse ikke-kliniske fund er ikke kendt.

Mutagenicitet

En detaljeret undersøgelse af in-vivo og in-vitro undersøgelser viste ingen tegn på mutagene egenskaber af desfluran.

Karcinogenicitet

Langtidsundersøgelser af desflurans kræftfremkaldende egenskaber er ikke blevet udført.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Desfluran kan reagere med udtørrede kuldioxid (CO2)-absorberende midler og danne kulilte (CO).

For at forhindre risikoen for dannelse af kulilte i genåndingskredsløb og muligheden for forhøjede carboxyhæmoglobinniveauer skal der anvendes frisk (våd) kuldioxidabsorberende materiale.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevar flasken i lodret position med hætten tæt tillukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

250 ml ravfarvet type III-glasflaske med PVC-belægning på ydersiden af flasken, HDPE/ Ethylen Propylen Dien Monomer (EPDM)-lukning og en aluminiums-klemme.

Pakningsstørrelser: 1 og 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Utilsigtet eksponering af sundhedspersonale for desfluran kan medføre risiko for bivirkninger.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (ground floor)

2252 TR Voorschoten

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69336

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juni 2024