

1. LEGEMIDLETS NAVN

Suprane væske til inhalasjonsdamp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Desfluran 100 % (v/v). En flaske inneholder 240 ml desfluran.

3. LEGEMIDDELFORM

Væske til inhalasjonsdamp

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Desfluran er indisert som inhalasjonsmiddel for vedlikehold av generell anestesi ved kirurgi på innlagte og polikliniske voksne, ungdom og intuberte spedbarn og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Administrering av generell anestesi må tilpasses den enkelte pasient basert på pasientens respons.

Desfluran er indisert kun for vedlikehold av anestesi, ikke for induksjon av anestesi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosering

Den minste alveolære konsentrasjonen (MAC) til desfluran reduseres med økende alder. Dosen med desfluran bør justeres tilsvarende. MAC har blitt fastslått som vist i tabell 1.

Tabell 1		
MAC for desfluran etter pasientalder og inhalasjonsblanding (gjennomsnitt $\pm$ SD)		
Alder	100 % oksygen	60 % N ₂ O / 40 % O ₂
2 uker	9,2 $\pm$ 0,0	-
10 uker	9,4 $\pm$ 0,4	-
9 måneder	10,0 $\pm$ 0,7	7,5 $\pm$ 0,8
2 år	9,1 $\pm$ 0,6	-
3 år	-	6,4 $\pm$ 0,4
4 år	8,6 $\pm$ 0,6	-
7 år	8,1 $\pm$ 0,6	-
25 år	7,3 $\pm$ 0,0	4,0 $\pm$ 0,3
45 år	6,0 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,6
70 år	5,2 $\pm$ 0,6	1,7

Vedlikehold av anestesi hos voksne

2,5–8,5 % desfluran kan være nødvendig ved administrering med oksygen eller oksygenberiket luft. Når lystgass brukes samtidig, kan et kirurgisk anestesisnivå bli opprettholdt hos voksne ved en mindre konsentrasjon av desfluran.

Samtidig behandling

Desfluran kan kombineres med andre vanlige anestesimidler, blant annet sedativer, opioider, muskelrelakserende midler og andre gasser. Se pkt. 4.5 om dosejusteringer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Dosering ved nedsatt nyre- og leverfunksjon

Konsentrasjoner på 1–4 % desfluran i lystgass/oksygen har blitt brukt med hell hos pasienter med kronisk nedsatt nyre- eller leverfunksjon og under nyretransplantasjonskirurgi. På grunn av minimal metabolisme forventes det ikke noe behov for dosejusteringer hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Vedlikehold av anestesi hos barn og ungdom

Et kirurgisk anestesinivå kan vedlikeholdes hos barn og ungdom med endetidale konsentrasjoner på 5,2 til 10 % desfluran med eller uten samtidig bruk av lystgass. Selv om det har blitt administrert endetidale konsentrasjoner på opptil 18 % desfluran i korte perioder, er det viktig å sikre at den inspirerte blandingen inneholder minst 25 % oksygen når høye konsentrasjoner kombineres med lystgass.

Eldre

Vedlikehold av anestesi hos eldre

5,5–7,4 % desfluran kan være nødvendig ved administrering med oksygen eller oksygenberiket luft. Når lystgass brukes samtidig, kan et kirurgisk anestesinivå bli opprettholdt hos eldre pasienter ved en mindre konsentrasjon av desfluran.

Administrasjonsmåte

Desfluran administreres ved inhalasjon.

Desfluran bør bare administreres av personer som har fått opplæring i å administrere anestesi, ved bruk av en forstøver som er spesiallaget for bruk med desfluran.

Alle pasienter som bedøves med desfluran, bør overvåkes konstant, inkludert elektrokardiogram (EKG), blodtrykk (BT), oksygenmetning og endetidalt karbondioksid (CO₂.) Konsentrasjonen av desfluran som leveres med en forstøver, må være kjent nøyaktig.

Utstyr for å opprettholde frie luftveier og for kunstig ventilasjon, oksygentilførsel og hjerte-lunge-redning må være umiddelbart tilgjengelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Desfluran er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet for virkestoffet eller med kjent følsomhet for halogenerte stoffer.

Desfluran bør ikke brukes til pasienter når generell anestesi er kontraindisert for dem.

Må ikke brukes hos pasienter med kjent eller genetisk disposisjon for malign hypertermi (se også pkt. 4.4).

Desfluran bør ikke brukes hos pasienter med tidligere bekreftet hepatitt forårsaket av et halogenert inhalasjonsanestetikum eller tidligere uforklart moderat til alvorlig leverdysfunksjon (f.eks. gulsott ledsaget av feber og/eller eosinofili) etter anestesi med et halogenert inhalasjonsanestetikum.

Desfluran må ikke brukes som eneste middel til anestetisk induksjon hos pasienter med risiko for koronar hjertesykdom eller hos pasienter hvor man ønsker å unngå en økning i hjerterefrekvens eller blodtrykk.

Desfluran bør ikke brukes til inhalasjonsinduksjon hos pediatriske pasienter på grunn av hyppig forekomst av hoste, holding av pust, apné, laryngospasme og økt sekresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Malign hypertermi

Hos disponerte individer kan potente inhalasjonsanestetika utløse en hypermetabolsk tilstand i skjelettmuskulaturen som kan føre til høyt oksygenbehov og et klinisk syndrom kjent som malign hypertermi. Desfluran har blitt vist å være mulig utløser av malign hypertermi. Det kliniske syndromet vises som hyperkapni og kan inkludere økt kroppstemperatur, muskelstivhet, takykardi, takypné, cyanose, arytmi og/eller ustabilt blodtrykk. Noen av disse uspesifikke symptomene kan også forekomme under lett anestesi: akutt hypoksi, hyperkapni og hypovolemi. Behandling av malign hypertermi inkluderer seponering av utløsende midler, administrering av intravenøst dantrolennatrium samt støttebehandling. Nyresvikt kan opptre senere, og urinstrømmen bør overvåkes og om mulig opprettholdes. Desfluran må ikke brukes hos pasienter med kjent disposisjon for malign hypertermi. Det har blitt rapportert om fatal utgang av malign hypertermi knyttet til desfluran.

Perioperativ hyperkalemi

Bruk av inhalasjonsanestetika, inkludert desfluran, har vært knyttet til sjeldne tilfeller av økt serumkalium som har ført til hjerterytmie, noen ganger fatale, hos pasienter i den postoperative perioden (se pkt. 4.8). Pasienter med latent så vel som åpenbar muskeldystrofi, særlig Duchennes muskeldystrofi, synes å være mest utsatt. Samtidig bruk av suksametonklorid har vært forbundet med de fleste, men ikke alle, slike tilfeller. Disse pasientene opplevde også betydelig økte serumverdier av kreatinkinase og, i noen tilfeller, urinendringer som er forenlige med myoglobinuri. På tross av likheten i sykdomsbilde med malign hypertermi viste ingen av disse pasientene tegn eller symptomer på muskelstivhet eller hypermetabolisme.

Tidlig og aggressiv intervensjon for å behandle hyperkalemi og resistent arytmi anbefales, samt en påfølgende utredning med tanke på latent nevromuskulær sykdom.

Pediatrisk populasjon med bronkial hyperreaktivitet

Desfluran bør brukes med forsiktighet hos barn og ungdom med astma eller som nylig har hatt infeksjon i de øvre luftveiene, på grunn av muligheten for innsnevring og økt motstand i luftveiene.

Vedlikehold av anestesi hos barn

På grunn av få tilgjengelige data er desfluran ikke godkjent til vedlikehold av anestesi hos ikke-intuberte barn. Man bør utvise forsiktighet når desfluran brukes til vedlikeholdsanestesi med larynksmaske (LMA), særlig hos barn på 6 år eller yngre, på grunn av økt risiko for respiratoriske bivirkninger som for eksempel hoste og laryngospasme, særlig ved fjerning av masken under dyp anestesi.

Obstetikk

På grunn av det begrensede antallet pasienter som har blitt studert, anbefales ikke desfluran til bruk i obstetriske prosedyrer. Desfluran bør ikke brukes på gravide pasienter fordi halogenerte anestetika er uterusrelakserende og reduserer uterus-placenta-blodstrømmen (se pkt. 4.6).

Forlenget QT-intervall

Det har vært rapportert om forlenget QT-intervall, i sjeldne tilfeller forbundet med torsades de pointes (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet ved administrering av desfluran til disponerte pasienter (f.eks. pasienter med kongenitalt lang QT-tid-syndrom eller pasienter som bruker legemidler med evnen til å forlenge QT-intervallet).

Forsiktighetsregler:

Leversykdom

Det har blitt rapportert om forstyrrelse av leverfunksjon, ikterus og fatal levernekrose: slike bivirkninger synes å indikere hypersensitivitet. I likhet med andre halogenerte anestetiske virkestoffer kan desfluran forårsake sensitivitetshepatitt hos pasienter som har blitt sensibilisert gjennom tidligere eksponering for halogenerte anestetika, noe som i sjeldne tilfeller kan forårsake leversvikt og levernekrose. Cirrhose, viral hepatitt eller annen eksisterende leversykdom kan være grunner til å velge et annet anestetikum enn halogenerte anestetika.

Økt cerebralt ødem

Desfluran kan i likhet med andre flyktige anestetika øke trykket i cerebrospinalvæsken når det administreres til pasienter med plasskrevende lesjoner. Hos slike pasienter bør desfluran administreres i en konsentrasjon på 0,8 MAC eller mindre i sammenheng med barbituratinduksjon og hyperventilasjon (hypokapni) inntil cerebral dekompresjon. Vær nøye med å sikre at det cerebrale perfusjonstrykket opprettholdes.

Overvåkning av blodtrykk og hjerterefrekvens

Hos pasienter med koronar hjertesykdom er det viktig å opprettholde normal hemodynamikk for å unngå myokardiskemi. En rask økning i desflurankonsentrasjon er forbundet med en markert økning i puls, gjennomsnittsarterielltrykk og sirkulasjon av adrenalin og noradrenalin. Desfluran bør brukes sammen med andre legemidler, helst intravenøse opioider og hypnotika.

Hypotensive og hypovolemiske pasienter

Blodtrykk og hjerterefrekvens skal overvåkes nøye under vedlikehold av anestesi for å bedømme anestesidybden. Økning i hjerterefrekvens og blodtrykk som opptrer etter en rask og trinnvis økning i den endetidale konsentrasjonen av desfluran, er ikke nødvendigvis uttrykk for utilstrekkelig anestesi. Endringer som skyldes sympatisk aktivering, går over i løpet av omtrent 4 minutter. Økning i hjerterefrekvens og blodtrykk som opptrer før eller uten en rask økning i desflurankonsentrasjonen, kan tolkes som lett anestesi.

Hypotensjon og respiratorisk depresjon øker etter hvert som anestesen blir dypere.

Bruk av desfluran hos hypovolemiske, hypotensive og svekkede pasienter har ikke blitt tilstrekkelig undersøkt. Som med andre potente inhalasjonsanestetika anbefales det en lavere konsentrasjon for slike pasienter.

Bruk sammen med karbondioksid (CO₂)

Desfluran kan reagere med uttørrede karbondioksidabsorbere (CO₂-absorbere) i anestesisystemer med resirkulasjon slik at det dannes karbonmonoksid, noe som kan føre til økt nivå av karboksyhemoglobin hos noen pasienter. Det bør derfor bare benyttes friske (fuktige) CO₂-absorbere. Kasusrapporter antyder at bariumhydroksidkalk og natriumkarbonatkalk tørker ut når friske gasser passerer gjennom CO₂-beholderen med stor strømningshastighet over mange timer eller dager. Når en kliniker mistenker at CO₂-absorberen kan være uttørret, bør den byttes ut før administrering av desfluran.

Som med andre rasktvirkende anestetika bør man ta hensyn til den raske oppvåkningen med desfluran i tilfeller hvor man forventer postanestetiske smerter. Man bør være nøye med å sikre at det blir gitt tilstrekkelig analgesi til pasienten ved slutten av prosedyren eller tidlig i oppholdet på oppvåkningen..

Oppvåkning fra anestesi kan hos barn utløse en kortvarig tilstand av agitasjon som kan hindre samarbeid.

Som ved andre flyktige anestetika anbefales antiemetika hos pasienter med moderat og høy risiko for postoperativ kvalme og oppkast.

På grunn av utilstrekkelig erfaring kan det ikke gis en spesifikk anbefaling for gjentatt anestesi. Som med alle halogenerte anestetika bør man utvise varsomhet i forbindelse med gjentatt anestesi innenfor en kort tidsperiode.

Desfluran skal ikke administreres til pasienter som er disponert for å utvikle bronkokonstriksjon, da det kan oppstå bronkospasmer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Konsentrasjon av andre gasser

MAC for desfluran reduseres ved samtidig administrering av N₂O (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Ikke-depolariserende og depolariserende muskelrelaksantia

Vanlig brukte muskelrelaksantia forsterkes av desfluran.

Anestetiske konsentrasjoner av desfluran ved likevekt reduserer ED₉₅ til suksametoniumklorid med omtrent 30 % og den til atrakurium med omtrent 50 % sammenlignet med N₂O/opioid-anestesi.

Dosene med atrakurium, rokuronium og andre muskelrelaksantia som kreves for å oppnå 95 % (ED₉₅) depresjon av nevromuskulær transmisjon ved ulike konsentrasjoner av desfluran, er gitt i tabell 2.

ED₉₅ til vekuronium er 14 % lavere med desfluran enn med isofluran. I tillegg tar oppvåkning fra nevromuskulær blokkering lengre tid med desfluran enn med isofluran.

Tabell 2 Dosering (mg/kg) av muskelrelaksant som gir 95 % depresjon av nevromuskulær transmisjon						
Desflurankon sentrasjon	Atrakurium	Suksametonium	Vekuronium	Rokuronium	Cisatrakurium	Mivakurium
0,65 MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,133	*IT	*IT	*IT	*IT	*IT
1,25 MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,119	*IT	*IT	*IT	*IT	*IT
1,25 MAC/O ₂ 100 % O ₂	0,120	0,360	0,019	*IT	*IT	*IT
1,3 MAC/ 30 % O ₂ i luft	*IT	*IT	*IT	*IT	0,0238	*IT
1,5 MAC/ 70 % N ₂ O/O ₂	*IT	*IT	*IT	0,19	0,034	0,058

*IT = ikke tilgjengelig

Preanestetiske legemidler

I kliniske utprøvinger har det ikke blitt rapportert om klinisk signifikante interaksjoner med vanlig brukte preanestetiske legemidler eller med legemidler som brukes under anestesi (intravenøse midler og lokale anestetiske midler). Effekten av desfluran på disposisjonen for andre legemidler har ikke blitt fastslått.

Sedativer og opioider

Pasienter anestesert med ulike konsentrasjoner av desfluran som fikk økende doser av intravenøs fentanyl eller intravenøs midazolam, viste en reduksjon i behovet for anestetika eller i MAC.

Resultatene vises i tabell 3. Man ser en lignende påvirkning av MAC med andre opioider og sedativer, som for eksempel remifentanyl, deksmedetomidin og droperidol.

Tabell 3 Effekten av fentanyl eller midazolam på desfluran		
Legemidler	*MAC (%)	% MAC-reduksjon
Ingen fentanyl	6,33–6,35	-
Fentanyl (3 mikrog/kg)	3,12–3,46	46–51
Fentanyl (6 mikrog/kg)	2,25–2,97	53–64
Ingen midazolam	5,85–6,86	-
Midazolam (25 mikrog/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 mikrog/kg)	4,88	16,6

* Inkluderer verdier for aldersgruppen 18–65 år

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

På grunn av det begrensede antallet pasienter som har blitt studert, har ikke sikkerheten til desfluran blitt fastslått for bruk i obstetriske prosedyrer. Desfluran er uterusrelakserende og reduserer uterus-placenta-blodstrømmen.

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av desfluran hos gravide eller ammende kvinner; desfluran er derfor ikke indisert for bruk under graviditet (se pkt. 4.4). Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Desfluran er ikke indisert for bruk hos ammende kvinner. Det er ukjent om desfluran blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at evnen til å utføre oppgaver som kjøring eller betjening av maskiner kan bli nedsatt på grunn av sedasjon og tap av bevissthet etter generell anestesi, og at de bør unngå slike oppgaver i en periode på 24 timer.

4.8 Bivirkninger

I likhet med alle potente inhalasjonsanestetika kan desfluran forårsake doseavhengig kardiorespiratorisk depresjon. De fleste andre bivirkninger er milde og forbigående. Kvalme og oppkast har blitt observert i den postoperative perioden. Dette er vanlige sekveler etter kirurgi og generell anestesi og kan bli forårsaket av inhalasjonsanestetika, andre legemidler som administreres intraoperativt eller postoperativt, og av pasientens respons på det kirurgiske inngrepet.

Angivelsen av bivirkningsfrekvens benytter følgende skala:

- svært vanlige ($\geq 1/10$)
- vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$),
- sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$),
- svært sjeldne ($< 1/10\ 000$),
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Bivirkninger		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens
Undersøkelser	Økt kreatinkinase	Vanlig
	Unormal EKG	Vanlig
	Elektrokardiogram ST-T-endring	Ikke kjent
	Elektrokardiogram T-bølgeinversjon	Ikke kjent
	Økte transaminaser (alanin- og aspartataminotransferase)	Ikke kjent
	Økt aspartataminotransferase	Ikke kjent
	Unormal koagulasjonstest	Ikke kjent
	Økt ammoniakk	Ikke kjent
	Økt blodbilirubin	Ikke kjent

Bivirkninger		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens
Hjertesykdommer	Nodal arytmi Bradykardi Takykardi Hypertensjon Myokardinfarkt Myokardiskemi Arytmi Hjertestans Torsade de pointes Ventrikkelsvikt Ventrikulær hypokinesi Atrieflimmer	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Koagulopati	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet Kramper	Vanlig Mindre vanlig Ikke kjent
Øyesykdommer	Konjunktivitt Okulær ikterus	Vanlig Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Apné ⁺ Hoste ⁺ Laryngospasme ^o Hypoksi ⁺ Respirasjonsstans Respirasjonssvikt Respiratorisk distress Bronkospasme Blodhoste	Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast ⁺ Kvalme ⁺ Økt spyttsekresjon ⁺ Akutt pankreatitt Abdominalsmerte	Svært vanlig Svært vanlig Vanlig Ikke kjent Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria Erytem	Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Rabdomyolyse	Mindre vanlig Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalemi Hypokalemi Metabolsk acidose	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Faryngitt	Vanlig

Bivirkninger		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer*	Svimmelhet* Migrene* Takyarytmi* Palpitasjoner* Brannskade i øynene* Forbigående blindhet* Encefalopati* Ulcerøs keratitt* Okulær hyperemi* Redusert synsskarphet* Øyeirritasjon* Øyesmerter* Fatigue* Hudsvie*	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Karsykdommer	Vasodilatasjon Malign hypertensjon Blødning Hypotensjon Sjokk	Mindre vanlig Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Malign hypertermi Asteni Malaise	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Leversvikt Levernekrose Hepatitt Cytolytisk hepatitt Kolestase Gulsott Unormal leverfunksjon Lever sykdom	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Holding av pust ⁺ Agitasjon Delirium Postoperativ agitasjon	Vanlig Mindre vanlig Ikke kjent Ikke kjent

° Rapportert under induksjon med desfluran.

⁺ Rapportert under induksjon og vedlikehold med desfluran.

* Bivirkninger var forårsaket av utilsiktet eksponering hos ikke-pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomene på overdosering med desfluran forventes være å de samme som for andre flyktige midler, som dypere anestesi, kardial og/eller respiratorisk depresjon hos pasienter med spontant åndedrett, samt kardial depresjon hos ventilerte pasienter som i en senere fase – og bare da – kan få hyperkarbi og hypoksi.

Ved overdosering eller mistanke om overdosering bør følgende tiltak settes i verk:

1. Seponer eller minimaliser eksponeringen for desfluran.
2. Etabler en luftvei og sett i gang assistert eller kontrollert ventilasjon med 100 % oksygen.

3. Støtt og oppretthold adekvat hemodynamikk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, halogenerte hydrokarboner, ATC-kode: N01AB07.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Desfluran tilhører gruppen med halogenerte metyletyletere som administreres ved inhalasjon, og som fremkaller et doserelatert, reversibelt tap av bevissthet og smertefølelse, suppresjon av viljestyrt motorisk aktivitet, reduksjon i autonome reflekser og sedasjon av respirasjon og det kardiovaskulære systemet. Som strukturen antyder, er blod-gass-partisjonskoeffisienten til desfluran (0,42) lavere enn den til andre potente inhalasjonsanestetika som for eksempel isofluran (1,4), og til og med lavere enn den til lystgass (0,46).

Endringer i de kliniske effektene til desfluran følger raskt endringer i den inspirerte konsentrasjonen. Varigheten av anestesi og utvalgte oppvåkningsmålinger for desfluran fra kliniske studier er gitt i tabellene nedenfor:

Klinisk effekt og sikkerhet hos voksne og i den pediatriske populasjonen

Hos 178 kvinnelige polikliniske pasienter som gjennomgikk laparoskopi og var premedisinert med fentanyl (1,5–2,0 mikrog/kg), ble anestesi satt i gang med propofol 2,5 mg/kg, desfluran/N₂O 60 % i O₂ eller bare desfluran/O₂. Anestesi ble vedlikeholdt med enten propofol 1,5–9,0 mg/kg/t, desfluran 2,6–8,4 % i N₂O 60 % i O₂, eller desfluran 3,1–8,9 % i O₂.

Oppvåkning etter poliklinisk laparoskopi

178 kvinner, alder 20–47

Tid i minutter: gjennomsnitt ± SD (variasjonsbredde)

Induksjon:	Propofol	Propofol	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Vedlikehold:	Propofol/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Antall pas.	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Median alder	30 (20–43)	26 (21–47)	29 (21–42)	30 (20–40)
Anestesitid	49 ± 53 (8–336)	45 ± 35 (11–178)	44 ± 29 (14–149)	41 ± 26 (19–126)
Tid til åpner øyne	7 ± 3 (2–19)	5 ± 2* (2–10)	5 ± 2* (2–12)	4 ± 2* (1–11)
Tid til sier navnet sitt	9 ± 4 (4–22)	8 ± 3 (3–18)	7 ± 3* (3–16)	7 ± 3* (2–15)
Tid til står	80 ± 34 (40–200)	86 ± 55 (30–320)	81 ± 38 (35–190)	77 ± 38 (35–200)
Tid til går	110 ± 6 (47–285)	122 ± 85 (37–375)	108 ± 59 (48–220)	108 ± 66 (49–250)
Tid til klar til utskriving	152 ± 75 (66–375)	157 ± 80 (73–385)	150 ± 66 (68–310)	155 ± 73 (69–325)

*Forskjeller var statistisk signifikante ($p < 0,05$) etter Dunnetts prosedyre, hvor alle behandlinger ble sammenlignet med propofol-propofol/N₂O-gruppen (induksjon og vedlikehold). Resultatene av

sammenligninger mer enn én time etter anestesi viser ingen forskjeller mellom gruppene og betraktelig variabilitet innenfor gruppene.

Hos 88 polikliniske pasienter som ikke var premedisinert, ble anestesi satt i gang med tiopental 3–9 mg/kg eller desfluran i O₂. Anestesi ble vedlikeholdt med isofluran 0,7–1,4 % i N₂O 60 %, desfluran 1,8–7,7 % i N₂O 60 %, eller desfluran 4,4–11,9 % i O₂.

Oppvåkningstider ved poliklinisk kirurgi
46 menn, 42 kvinner, alder 19–70
Tid i minutter: gjennomsnitt ± SD (variasjonsbredde)

Induksjon:	Tiopental	Tiopental	Tiopental	Desfluran/O₂
Vedlikehold:	Isofluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂	Desfluran/O₂
Antall pas.	N = 23	N = 21	N = 23	N = 21
Median alder	43 (20–70)	40 (22–67)	43 (19–70)	41 (21–64)
Anestesitid	49 ± 23 (11–94)	50 ± 19 (16–80)	50 ± 27 (16–113)	51 ± 23 (19–117)
Tid til åpner øyne	13 ± 7 (5–33)	9 ± 3* (4–16)	12 ± 8 (4–39)	8 ± 2* (4–13)
Tid til sier navnet sitt	17 ± 10 (6–44)	11 ± 4* (6–19)	15 ± 10 (6–46)	9 ± 3* (5–14)
Tid til går	195 ± 67 (124–365)	176 ± 60 (101–315)	168 ± 34 (119–258)	181 ± 42 (92–252)
Tid til klar til utskriving	205 ± 53 (153–365)	202 ± 41 (144–315)	197 ± 35 (155–280)	194 ± 37 (134–288)

*Forskjeller var statistisk signifikante ($p < 0,05$) etter Dunnetts prosedyre, hvor alle behandlinger ble sammenlignet med tiopental-isofluran/N₂O-gruppen (induksjon og vedlikehold). Resultatene av sammenligninger mer enn én time etter anestesi viser ingen forskjeller mellom gruppene og betraktelig variabilitet innenfor gruppene.

Suprane ble studert hos tolv frivillige som ikke ble gitt andre legemidler. Hemodynamiske effekter under kontrollert ventilasjon (PaCO₂ 38 mm Hg) var:

Hemodynamiske effekter av desfluran under kontrollert ventilasjon
12 mannlige frivillige, alder 16–26
Gjennomsnitt ± SD (variasjonsbredde)

Total MAC-ekvivalent	Endetidal % des./O₂	Endetidal % des./N₂O	Hjertefrekvens (slag/min)		Gjennomsnittlig arterietrykk (mm Hg)		Hjerteindeks (l/min/m²)	
			O₂	N₂O	O₂	N₂O	O₂	N₂O
0	0 % / 21 %	0 % / 0 %	69 ± 4 (63–76)	70 ± 6 (62–85)	85 ± 9 (74–102)	85 ± 9 (74 - 102)	3,7 ± 0,4 (3,0–4,2)	3,7 ± 0,4 (3,0–4,2)
0,8	6 % / 94 %	3 % / 60 %	73 ± 5 (67–80)	77 ± 8 (67–97)	61 ± 5* (55–70)	69 ± 5* (62–80)	3,2 ± 0,5 (2,6–4,0)	3,3 ± 0,5 (2,6–4,1)
1,2	9 % / 91 %	6 % / 60 %	80 ± 5* (72–84)	77 ± 7 (67–90)	59 ± 8* (44–71)	63 ± 8* (47–74)	3,4 ± 0,5 (2,6–4,1)	3,1 ± 0,4* (2,6–3,8)

1,7	12 % / 88 %	9 % / 60 %	94 ± 14* (78-109)	79 ± 9 (61-91)	51 ± 12* (31-66)	59 ± 6* (46-68)	3,5 ± 0,9 (1,7–4,7)	3,0 ± 0,4* (2,4–3,6)
-----	----------------	---------------	----------------------	-------------------	---------------------	--------------------	------------------------	-------------------------

*Forskjeller var statistisk signifikante ($p < 0,05$) sammenlignet med verdiene for våken tilstand, Newman-Keuls metode for multiple sammenlikninger.

Bruk av desfluran ved konsentrasjoner høyere enn 1,5 MAC kan fremkalle apné.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon, distribusjon og biotransformasjon

Desfluran gir en rask induksjon av anestesi uten metabolisme i lever eller andre organer, og med minimal ansamling i fettvev.

Eliminasjon

Desfluran elimineres hovedsakelig i uendret form via lungene.

Farmakokinetiske parametere

Hos kirurgipasienter under konstant inhalasjon av 6 % desfluran med en strømningshastighet på 4–6 l/min var de observerte farmakokinetiske parametrene (gjennomsnitt ± SD)

C_{max} 207,2 ± 26,7 mikrog/ml, T_{max} 25,0 ± 5,5 min, AUC_{0-t} 6786,2 ± 926,5 mikrog*min/ml, og $T_{1/2}$ var 25,7 ± 6,3 min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen mutagenitet eller teratogenitet.

Det ble ikke observert noen teratogene virkninger hos rotter og kaniner etter omtrent 10 og 13 kumulative MAC-timer med desfluraneksponering under ontogenese. Embryotoksisitet ble observert etter toksisk eksponering under graviditet, muligens forårsaket av den farmakologiske maternale effekten til desfluran.

Publiserte studier på dyr (inkludert primater) ved doser som gir lett til moderat anestesi, viser at bruk av anestesimidler i en periode med rask hjernevekst eller synaptogenese fører til et celletap i den utviklende hjernen som kan relateres til langvarig nedsatt kognitiv funksjon. Den kliniske betydningen av disse ikke-kliniske funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Ingen

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares stående og med lokket satt godt på. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumflasker innvendig belagt med en beskyttende lakk av epoksyfenolharpiks, som inneholder 240 ml desfluran. Flaskene er forseglet med en integrert, påpresset ventillukkeanordning med kontaktkomponenter av rustfritt stål, nylon, etylen-propylen-kopolymer (EPDM) og polyetylen.

Pakningsstørrelser på 1 og 6 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sett lokket godt på etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14705

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

12.04.2025